Д.С.Данилов

ТЕРАПИЯ ШИЗОФРЕНИИ

(атипичные нейролептики
и индивидуальная организация
лечебного процесса)

Москва
Миклош
2010

УДК 616.8-085.851
ББК 56.14
Д18

Рецензент —
А.С. Аведисова, д.м.н., профессор, руководитель отделения новых средств и методов терапии ФГУ ГНЦ ССП им. В.П. Сербского

Данилов Д.С.
Д18 Терапия шизофрении (атипичные нейролептики и индивидуальная организация лечебного процесса). — М.: Издательство "МИКЛОШ", 2010. — 320 с.: ил.

ISBN 978-5-91746-040-6

Аннотация

В монографии на основе собственного исследования и обширном литературном материале автор проводит оценку эффективности лечебного процесса у больных шизофренией, принимающих атипичные нейролептики.

Основной акцент делается на взаимосвязи между эффективностью атипичных нейролептиков при купирующей и длительной поддерживающей терапии и клиническими особенностями заболевания (форма и тип течения, особенности ведущего симптомокомплекса, длительность, этап течения). Рассматриваются закономерности течения и особенности лекарственного патоморфоза шизофрении. Интерес вызовут данные о прогностической значимости побочных эффектов и осложнений, терапевтического сотрудничества врача и больного (комплаенс) и механизмах их влияния на эффективность лечебного процесса. На суд читателя выносится ряд новых понятий: «эндореактивная симптоматика начального периода ремиссии», «терапевтическое сотрудничество», «выгорание родственников».

Автор предлагает дифференцированный подход к применению современных нейролептиков в зависимости от особенностей психического состояния больного и течения болезни, индивидуальной переносимости лечения и качества терапевтического сотрудничества. Обоснована целесообразность применения наиболее активных (мощных) методов психофармакотерапии на этапе манифестации шизофрении. Обсуждается дифференцированная схема применения различных методик оптимизации терапевтического сотрудничества.

Книга рассчитана на врачей-психиатров, клинических психологов и научных работников.

УДК 616.8-085.851
ББК 56.14

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

ISBN 978-5-91746-040-6

© Данилов Д.С., 2010
© Оформление. ООО «Миклош», 2010

СОДЕРЖАНИЕ

РЕЦЕНЗИЯ НА МОНОГРАФИЮ Д.С.ДАНИЛОВА
«Терапия шизофрении (атипичные нейролептики
и индивидуальная организация лечебного процесса)..... 5

ПРЕДИСЛОВИЕ 9

Глава 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА И ЕГО ОБСУЖДЕНИЕ ... 13

1.1. Эффективность атипичных нейролептиков и оценка
ее зависимости от клинических особенностей шизофрении 13

1.2. Переносимость и безопасность применения атипичных
нейролептиков и анализ значения побочных эффектов для
ограничения возможности проведения эффективного лечения..... 30

1.3. Роль терапевтического сотрудничества в эффективности
лечебного процесса и современные методы оптимизации
терапевтического поведения больных..... 47

1.4. Современные представления о дифференцированном
выборе антипсихотических средств при лечении шизофрении..... 59

Глава 2. СОБСТВЕННЫЙ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 69

2.1. Общая характеристика обследованных больных 70

2.2. Характеристика больных, отобранных для купирующей (активной)
терапии 74

2.3. Описание купирующей (активной) терапии 79

2.4. Характеристика больных, отобранных для поддерживающей
(активной) терапии..... 83

2.5. Описание поддерживающей (активной) терапии 85

2.6. Характеристика выборки, сформированной для
изучения безопасности терапии клозапином 86

2.7. Методы наблюдения, оценки состояния больных и статистической
обработки полученных данных 88

Глава 3. ЭФФЕКТИВНОСТЬ КУПИРУЮЩЕЙ (АКТИВНОЙ) ТЕРАПИИ 94

3.1. Эффективность краткосрочного применения атипичных нейролепти-
ков и ее зависимость от клинических особенностей заболевания .. 94

3.1.1. Параноидная шизофрения 95

3.1.2. Шизофрения, протекающая в форме приступов 105
3.1.3. Вялотекущая шизофрения 117
3.2. Факторы, снижающие эффективность купирующей (активной) терапии (значение безопасности и переносимости лечения, роль семьи) 131

Глава 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОЙ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ (АКТИВНОЙ) ТЕРАПИИ 146
4.1. Эффективность длительного применения атипичных нейролептиков и значение клинических особенностей заболевания.....146
4.1.1. Длительность ремиссий и частота повторных обострений ...147
4.1.2. Качество и структура ремиссий 159
4.2. Факторы, влияющие на эффективность поддерживающей (активной) терапии.....174
4.2.1. Значение переносимости и безопасности лечения 174
4.2.2. Значение терапевтического сотрудничества и роль семьи.....183

Глава 5. КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ 198

Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ, ИМЕЮЩИХ НАИБОЛЬШУЮ ПРАКТИЧЕСКУЮ И ТЕОРЕТИЧЕСКУЮ ЗНАЧИМОСТЬ.....242
6.1. Эффективность атипичных нейролептиков 243
6.1.1. Сравнение мощности общего антипсихотического ..... эффекта и спектров психотропной активности 243
6.1.2. Влияние лечения на течение эндогенного процесса 247
6.2. Эффективность лечебного процесса 252
6.2.1. Влияние безопасности и переносимости терапии на ее эффективность 252
6.2.2. Терапевтическое сотрудничество, микросоциальные факторы и основные показатели, отражающие их роль в эффективности лечения.....256
6.3. Обоснование некоторых практических рекомендаций 263
6.4. Некоторые перспективы для дальнейших исследований.....267

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 272

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 280

ПРИЛОЖЕНИЕ.....316

РЕЦЕНЗИЯ НА МОНОГРАФИЮ Д.С.ДАНИЛОВА «Терапия шизофрении (атипичные нейролептики и индивидуальная организация лечебного процесса)

Подготовленная к изданию монография посвящена вопросу эффективности лечебного процесса у больных шизофренией при применении современных антипсихотических средств, в первую очередь атипичных нейролептиков. Она представляет собой обобщение результатов собственного многолетнего исследования автора, соотнесенных с данными литературы.

Необходимость появления подобной монографии возникла давно, а ее актуальность не вызывает сомнения. Несмотря на длительную историю применения атипичных нейролептиков, единое понимание роли такой терапии для судьбы больных отсутствует, а многие вопросы, касающиеся их использования при лечении шизофрении, остаются неизученными. Например, до сих пор нет представления о зависимости эффективности различных атипичных нейролептиков от клинических особенностей шизофрении: формы и типа течения, длительности и стадии, темпа прогрессирования, ведущего симптомокомплекса; отсутствуют данные о влиянии лечения на ее естественное течение. Хотя спектры побочных эффектов атипичных нейролептиков описаны довольно полно, вопрос их влияния на эффективность лечебного процесса остается неизученным. Противоречивы, порой диаметрально противоположны, данные о качестве комплаенса при применении различных атипичных антипсихотических средств. В монографии последовательно и успешно разрешаются эти вопросы.

Монография хорошо структурирована и построена по классическому принципу. Она состоит из предисловия, 6 основных глав (каждая из которых разбита на подглавы), заключения, списка использованной литературы и приложения.

Глава 1 представляет собой аналитический обзор литературы самых последних лет и исследований, ставших уже классическими. При знакомстве с ней очевиден большой объем научной информации, охваченной автором. В ней анализируется надежность и доказанность результатов исследований эффективности и переносимости атипичных нейролептиков, качества терапевтического сотрудничества при их применении и причины, которые могли привести к «искажению»

некоторых из них. Проводится тщательное сопоставление различных данных. Отдельно обсуждается вопрос дифференцированного применения атипичных нейролептиков. Автор справедливо отмечает его фактическое отсутствие в настоящее время. Все подглавы завершаются заключениями, в которых обрисовываются перспективы для собственного исследования.

Глава 2 посвящена описанию собственного материала и методов исследования. Во вступлении к ней указывается на отсутствие общепринятой позиции в отношении планирования клинических исследований в психиатрии. При планировании собственного исследования очевидно стремление автора к нивелировке этих разногласий при помощи совмещения современных принципов доказательной медицины (количественное измерение психопатологических расстройств, использование критериев МКБ-10) и классического клинического подхода (клинико-описательный принцип, использование отечественной классификации шизофрении). Это находит отражение в представлении исходного материала (в Главе 2) и в характеристике изменений, происходивших в процессе наблюдения (в Главах 3 и 4). Обширность и клиническая неоднородность изученной выборки больных позволила автору решить широкий круг поставленных задач. К сожалению, обследованный контингент включает больных, у которых применялись лишь 4 атипичных нейролептика (клозапин, рисперидон, оланзапин, кветиапин) и традиционные антипсихотические средства (при параноидной шизофрении). Однако это открывает перспективы для дальнейшего изучения вопросов, поставленных автором, при применении других атипичных нейролептиков.

Главы 3 и 4 занимают центральное место в монографии. В них приведены результаты собственного исследования. Они освещают вопрос эффективности купирующей и длительной поддерживающей терапии. Последовательно оценивается и сравнивается эффективность атипичных нейролептиков при лечении непрерывной параноидной, шубообразной и рекуррентной, вялотекущей форм шизофрении в периоды обострений и ремиссий на различных этапах течения болезни (от манифестации до дефекта). Установлено различие мощности антипсихотического эффекта и «специфичности» действия (симптомы-мишени) клозапина, рисперидона, оланзапина и кветиапина. Выделены клинико-психопатологические предикторы их эффективности и проведено их сравнение. Показано, что клозапин обладает наиболее мощным инцизивным действием и наиболее широким спектром психотропной активности. Неожиданными являются данные, что общее антипсихотическое действие рисперидона, оланзапина и кветиапина менее выражено, а специфичность их действия адресует-

ся преимущественно к симптоматике невротического и субпсихотического регистров. Новым является установление некоторых общих закономерностей течения шизофрении при применении атипичных нейролептиков (становление и динамика ремиссии). Автор доказывает, что ее окончательное формирование происходит не ранее, чем через полгода после отзвучания острых проявлений психоза. Абсолютно новой является оценка взаимосвязи переносимости и безопасности применения каждого нейролептика с эффективностью лечебного процесса. Показано, что она снижается из-за необходимости изменения схемы терапии врачом (по жизненным показаниям, этическим соображениям или для поддержания терапевтического сотрудничества) или больным (из-за субъективной тягостности побочных эффектов или по настоянию родственников). Интересны данные об исключительных случаях, при которых побочные эффекты повышают эффективность лечения. На основании результатов собственного исследования и тщательного изучения данных литературы уточнен вопрос безопасности терапии клозапином. Доказывается, что его применение более безопасно, чем это предполагалось ранее, что позволяет назначать его широкому кругу больных. Проведено динамическое изучение качества терапевтического сотрудничества при проведении длительной поддерживающей терапии. Автор удачно применяет этот термин вместо англицизма «комплаенс». Определено, что качество терапевтического сотрудничества зависит от комплекса клинических, терапевтических, психологических и микросоциальных факторов, которые могут ухудшать или улучшать его; одни факторы усиливают или нивелируют действие других. Автор использует новый термин «феномен «выгорания» родственников» для отражения ослабления активности их участия в лечебном процессе в период длительной ремиссии. Обе главы правомерно разбиты на подглавы в соответствии с задачами, который решает автор. В конце каждой подглавы в сжатой форме подводится итог сказанного, что позволяет быстро ориентироваться в материале книги. Объемный цифровой материал, представленный в виде таблиц и графиков, будет интересен научным работникам. Врачей-практиков привлечет клинико-описательная часть.

Глава 5 состоит из отдельных клинических наблюдений, иллюстрирующих полученные автором данные. Их выделение в отдельную главу может доставить неудобство читателю, но вполне правомерно, поскольку основная их часть иллюстрирует одновременно несколько разделов Глав 3 и 4.

В главе 6 автор приводит обсуждение наиболее важных результатов собственного исследования, соотнося их с данными литературы. Большой интерес вызывают схемы профилей специфического антип-

сихотического эффекта клозапина, рисперидона, оланзапина и кветиапина; классификация побочных эффектов и осложнений, основанная на их влиянии на эффективность лечебного процесса; схема зависимости качества терапевтического сотрудничества от различных факторов с учетом их взаимосвязи. Также приводятся обоснования практических рекомендаций, изложенных в разделе Заключение, и обрисовываются некоторые перспективы для дальнейших исследований, в частности вопрос устойчивости нелекарственных ремиссий и терапевтической резистентности.

В Заключении кратко резюмируется содержание монографии и излагаются выводы, полученные в результате исследования. Заключение содержит конкретный перечень рекомендаций дифференцированного применения атипичных и традиционных нейролептиков (в зависимости от особенностей психического состояния больного, формы и типа течения шизофрении, ее длительности, переносимости терапии и качества терапевтического сотрудничества), которые будут полезны специалистам-практикам. Некоторые из них, например, необходимость применения наиболее мощных методов терапии в первые годы течения шизофрении, не совпадают с общепринятой точкой зрения о предпочтительности «щадящего» лечения. Однако автор последовательно доказывает правомерность высказываемой им позиции.

Монографию отличает простота и доступность изложения, она без труда будет воспринята как опытными специалистами, так и врачами, делающими первые шаги в психиатрии. Ее восприятие врачами-практиками может затрудняться из-за использования в тексте только международных наименований лекарственных средств, что, однако, отражает ее высокий научный уровень. Для упрощения ориентирования в них в Приложении приведены наиболее распространенные торговые названия психотропных средств.

Рецензируемая монография представляет собой обобщение данных фундаментального научного исследования, всесторонне анализирующего вопрос эффективности лечебного процесса у больных шизофренией при применении различных атипичных нейролептиков. Несомненно, она вызовет интерес у широкой аудитории читателей: практикующих психиатров и научных работников, и может быть рекомендована к изданию.

Руководитель отделения новых средств
и методов терапии
ФГУ ГНЦ ССП им. В.П.Сербского Росздрава
Д.м.н., профессор ***Аведисова А.С.***

ПРЕДИСЛОВИЕ

Появление атипичных нейролептиков в последние десятилетия значительно расширило возможности психиатров в лечении шизофрении и других психических расстройств. История их применения в клинической практике теперь уже довольно длительна. Было проведено множество научных исследований, а большинство врачей имеют довольно обширный опыт обращения с этой группой антипсихотических средств. Казалось бы, в этом вопросе уже не может остаться белых пятен. Однако анализ данных литературы, даже самый поверхностный, открывает парадоксальные факты. Несмотря на длительную историю применения атипичных нейролептиков, единое понимание роли такой терапии для судьбы пациента отсутствует, а многие вопросы, касающиеся их использования при лечении шизофрении, остаются неизученными. В этой связи преждевременной выглядит точка зрения ряда авторов [Kane J., 2003; Stahl S., 2004; Baldessarini R.J., 2006] о завершении эпохи атипичных нейролептиков и необходимости определения новых «биохимических» мишеней воздействия на патологический процесс, создании новых групп лекарственных средств и разработке новых методов лечения.

В последнее время известные психиатры все чаще высказывают мнение о необходимости повторной оценки эффективности атипичных нейролептиков [Цыганков Б.Д., 2006, Цукарзи Э.Э., 2006; Ahmer S., 2005; Heres S., 2006 и др.]. Имеются данные, что в условиях повседневной клинической практики их эффективность не столь высока, как это предполагалось прежде по результатам многих исследований. Этот факт пытаются объяснить нерепрезентативностью выборок в отдельных исследованиях по отношению ко всей популяции больных, их различной методикой, что приводит к несопоставимости их результатов, чрезмерным увлечением при их проведении стандартизированными методами оценки состояния больных без должного учета клинических особенностей заболевания, конфликтом интересов (влияние рекламы) и другими факторами. Одновременно отсутствует представление о зависимости эффективности различных атипичных нейролептиков от клинических особенностей болезни (форма и тип течения, длительность и стадия, темп прогрессирования, ведущий симптомокомплекс). Обращает внимание отсутствие данных о влиянии лечения на естественное течение шизофрении. Эти вопросы

фактически не были изучены из-за распространенной в настоящее время точки зрения о равной эффективности всех антипсихотических средств вне зависимости от особенностей психического состояния больного. В лучшем случае априорно предполагается, что атипичные нейролептики различаются только по силе неспецифического седативного или стимулирующего (активирующего) эффектов. Как следствие, нет представлений о силе их инцизивного действия, спектрах и «специфичности» психотропной активности. Не проведено сопоставление этих показателей для разных антипсихотических средств, а немногочисленные данные крайне противоречивы.

Известно, что эффективность лечебного процесса зависит не только от чувствительности заболевания к терапевтическому воздействию, но и от ряда других факторов[1]. Ранее отмечалось, что плохая переносимость антипсихотической терапии может снижать ее эффективность из-за ограничения возможности врача в проведении адекватного лечения или отказа больных от приема нейролептиков [Авруцкий Г.Я., 1988; Мосолов С.Н., 2002; Малин Д.И., 2003 и др.]. Долгое время утверждалось, что атипичные нейролептики (особенно нового поколения) обладают благоприятным профилем нежелательных явлений, что делает такую терапию наиболее безопасной и повышает ее эффективность. В последние годы эта точка зрения подвергается сомнению в связи с высоким риском развития при их применении метаболических, эндокринных, сердечно-сосудистых и других нарушений. Они иногда столь выражены, что представляют непосредственную опасность для жизни больных или повышают риск соматических заболеваний в отдаленной перспективе. Важность этой проблемы была подчеркнута недавно на симпозиуме «Фармакотерапия психозов и расстройств настроения с сопутствующей соматической патологией» (2006 г., Онтарио, Канада). Однако остается неясным, в какой степени и по каким механизмам нежелательные последствия применения атипичных нейролептиков ограничивают эффективность лечебного процесса. Нет данных о соотношении показателя «польза/риск» и не проведено его сравнение при лечении различными атипичными нейролептиками.

В последние годы пристальное внимание уделяется изучению комплаенса больных шизофренией (правильность соблюдения боль-

---

[1] В данном случае мы не останавливаемся на факторе адекватности проводимой терапии (правильность соотнесения врачом клинических особенностей заболевания и психического состояния больного со спектром психотропной активности нейролептика). Этот вопрос в бóльшей степени относится к проблеме качества оказания психиатрической помощи. Однако отсутствие данных о спектрах психотропной активности многих атипичных нейролептиков часто приводит к тому, что наиболее приемлемое средство не назначается или, напротив, нейролептик назначается неоправданно.

ным рекомендаций врача). Долгое время, особенно в нашей стране, эта проблема почти не рассматривалась. В наиболее фундаментальном отечественном руководстве по лечению психически больных Авруцкий Г.Я. и соавт. (1988) лишь кратко указывали на большу́ю распространенность нарушения больными режима терапии. Значение этой проблемы для эффективности лечения трудно переоценить, поскольку отказ больного от приема нейролептиков приводит к неэффективности любого лечебного вмешательства. Однако до сих пор нет единого мнения о различии качества комплаенса у больных, принимающих различные нейролептики, в т.ч. атипичные. Остается неустановленной зависимость качества комплаенса от клинических особенностей шизофрении и психического состояния больного, психологических факторов, особенностей терапии, например ее переносимости и безопасности, культуральных, микросоциальных и других факторов.

Описанные выше разногласия определяют отсутствие дифференцированного подхода к применению различных атипичных нейролептиков при лечении шизофрении. Это приводит к значительным трудностям выбора терапии на практике. Многие авторы указывают, что индивидуальная эффективность лечения может быть установлена лишь «методом проб и ошибок» при помощи последовательного назначения различных нейролептиков без ориентирования на клинические особенности состояния больного (Попов Ю.В., 1997; Baldessarini R.J., 2006; Carpenter W.T., 2007 и др.). Однако традиции отечественной психиатрической школы предполагают необходимость проведения терапии на основании тщательного соотнесения клинических особенностей заболевания и спектров психотропной активности нейролептиков. При индивидуальном выборе лечения также важно учитывать значение других перечисленных выше факторов, влияющих на его эффективность. Соблюдение этих условий является залогом достижения максимально возможной эффективности лечебного процесса.

Все вышесказанное побудило нас к проведению собственного исследования, **цель** которого состояла в комплексном изучении зависимости эффективности купирующей и длительной амбулаторной терапии шизофрении атипичными нейролептиками от клинических особенностей заболевания и психического состояния больного, безопасности и переносимости лечения, терапевтического сотрудничества, микросоциальных факторов, и разработке терапевтических программ оптимизации различных этапов лечебного процесса.

Предлагаемая читателю монография вполне решает поставленные задачи. Она открывается самым подробным критическим обзором современных литературных данных об эффективности лечебного процесса у больных шизофренией при применении атипичных нейролептиков и существующих подходов к выбору терапии. Следующая глава посвящена описанию собственного материала и методов исследова-

ния, при планировании которых автор стремился совместить принципы доказательной медицины (использование стандартизированных шкал и опросников) и традиционный метод всестороннего клинического обследования больного. Основные главы монографии освещают результаты собственных данных об эффективности лечебного процесса при краткосрочной купирующей и длительной поддерживающей терапии и факторов, влияющих на нее. В отдельную главу выделены примеры клинических наблюдений, каждое из них иллюстрирует сразу несколько подглав монографии. В последней главе обсуждаются наиболее значимые результаты, обосновываются практические рекомендации и обрисовываются перспективы для дальнейших исследований. Все разделы монографии заканчиваются краткими заключениями. В разделе «Заключение» приводятся основные выводы и формулируются практические рекомендации. В тексте монографии используются международные непатентованные наименования лекарственных средств (МНН), для удобства читателя их наиболее распространенные торговые названия приведены в Приложении.

Автор выражает искреннюю признательность коллегам, которые участвовали в обсуждении материалов этой монографии и оказали поддержку при ее подготовке. Автор надеется, что представленные в ней данные будут полезны для специалистов, а значит, и их пациентов.

ГЛАВА 1

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА И ЕГО ОБСУЖДЕНИЕ

1.1. Эффективность атипичных нейролептиков и оценка ее зависимости от клинических особенностей шизофрении

Нейролептическая терапия является основным методом лечения шизофрении во всем мире. По сравнению с другими «активными» методиками (инсулиновые комы, электросудорожная терапия, психохирургия) она проста в применении, более безопасна и дает быстрый эффект [Müller M. et al., 1967], а также наиболее эффективна при различных формах эндогенного процесса и на разных стадиях его течения (острые приступы, периоды ремиссий, хроническое непрерывное течение, состояние дефекта). Уже первые наблюдения, а в дальнейшем и эпидемиологические исследования показали, что применение антипсихотических средств позволило значительно улучшить состояние многих больных, что привело к сокращению объема стационарной помощи и расширению возможности амбулаторного вмешательства [Федотов Д.Д., 1962; Орловская Е.С., 1964; Авруцкий Г.Я. и соавт., 1988; Müller M. et al., 1967; Kaplan H.I. et al., 1994; Talbott J.A., 2001].

В настоящее время арсенал нейролептиков, доступных для применения, насчитывает около четырех десятков средств различных химических классов и продолжает расширяться. При таком многообразии все **нейролептики** обладают рядом **свойств, сближающих их друг с другом**. Они способны подавлять основные проявления психоза, вызывать заторможенность без обязательного снотворного эффекта или изменения интеллектуальных функций, сглаживать эмоциональные реакции, уменьшать агрессивность, вызывать двигательные расстройства. Отечественные авторы предлагают выделять следующие лечебные эффекты нейролептиков [Мосолов С.Н., 1996]: глобальное антипсихотическое (инцизивное) действие, первичное седативное действие, избирательное антипсихотическое (селективное) действие,

вторичное седативное действие, активирующее (дезингибирующее) действие. Описываются дополнительные эффекты, которые в большинстве случаев рассматриваются в качестве нежелательных последствий лечения: экстрапирамидное, депрессогенное, соматотропное и вегетотропное действие.

Одновременно с рядом сходств многие **нейролептики различаются** по выраженности различных составляющих антипсихотического действия и дополнительных эффектов. Например, выделяются высокопотентные и низкопотентные нейролептики; седативные и активирующие (дезингибирующие) нейролептики; нейролептики широкого и узкого спектров действия; нейролептики с преимущественным влиянием на галюцинаторно-бредовый, обсессивно-фобический, психопатоподобный или иные симптомокомплексы. В последнее время широкое распространение получило разделение нейролептиков на «**типичные**» («традиционные») и «**атипичные**». Первоначально эта классификация была основана на выявленном различии некоторых клинических эффектов (для атипичных нейролептиков характерны меньший риск неврологических расстройств и бóльшая способность ослаблять негативную симптоматику). Позже было обнаружено, что эти группы нейролептиков различаются по особенностям биохимического механизма действия. Считается, что атипичные нейролептики отличаются от традиционных соотношением их аффинитета к пост- и пресинаптическим рецепторам дофамина, преимущественным влиянием на серотониновую систему, продолжительностью связывания активного вещества с рецептором (у атипичных нейролептиков она обычно короче), преимущественным сродством к рецепторам коры и структур лимбической системы [Мосолов С.Н., 2000; Раевский К.С., 2000; Калинин В.В., 2001; Stahl S.M., 2001; Seeman P., 2002; Baldessarini R.J. et al., 2006]. Выявленные различия определили активный поиск и создание большого количества атипичных антипсихотических средств.

В настоящее время для применения доступны атипичные нейролептики: клозапин[1], рисперидон (в т.ч. его пролонгированная форма — микросферы рисперидона), палиперидон, оланзапин, кветиапин, амисульприд, зипрасидон, сертиндол, арипипразол, зотепин, азенапин. Испытания проходят еще несколько лекарственных средств этой группы: бифепрунокс (bifeprunox), илоперидон (iloperidone), норклозапин (norclozapine), пролонгированные формы оланзапина и палиперидона (olanzapine pamoate depot injection, paliperidone palmitate) [Bishara D. et al., 2008].

---

[1] В тексте приводятся международные наименования нейролептиков (МНН). Их наиболее распространенные торговые названия представлены в разделе «Приложение».

Эффективность традиционных нейролептиков при лечении шизофрении не вызывает сомнений. Она доказана результатами многочисленных открытых и слепых плацебо-контролируемых исследований, длительным опытом их применения в клинической практике [Авруцкий Г.Я. и соавт., 1988; Мосолов С.Н., 1996; Пантелеева Г.П., 1999; Baldessarini R.J., 1984, 1985; Janicak P.G. et al., 1999]. В последние годы была проведена повторная систематизация данных об эффективности этих средств при лечении шизофрении с учетом принципов доказательной медицины. Она вновь подтвердила способность типичных нейролептиков (хлорпромазина, трифлуоперазина, тиоридазина, перфеназина, галоперидола, пимозида, пенфлюридола, флуфеназина) сглаживать основные проявления психоза — преимущественно продуктивную симптоматику [Joy C.B. et al., 2004; Marques L.O. et al., 2004; Hartung B. et al., 2005; Soares O. et al., 2006; Adams C.E. et al., 2007; Fenton M. et al., 2007; Matar H.E-D. et al., 2007; Rathbone J. et al., 2007]. Спорным остается вопрос об эффективности лишь нескольких средств этой группы — промазина, мепазина (в настоящее время в РФ не применяется для лечения психически больных) и прохлорперазина [Janicak P.G. et al., 1999; Baldessarini R.J. et. al., 2006][1]. Традиционные нейролептики малоэффективны при лечении дефицитарных расстройств, но считается, что их регулярный прием сдерживает прогрессирование болезни и тем самым замедляет формирование шизофренического дефекта.

Внедрение в практику атипичных нейролептиков сопровождалось проведением большого количества исследований, направленных на изучение их эффективности. Результаты многих из них свидетельствуют, что **атипичные нейролептики** по эффективности значительно превосходят плацебо и **сопоставимы с традиционными средствами** [Смулевич А.Б. и соавт., 1999; Мосолов С.Н., 2001; Arana G.W. et al., 2004; Falkai P. et. al., 2005, 2006; Carpenter W.T. et al., 2007]. Ниже представлены результаты некоторых таких работ.

Чешские авторы [Cesková E. и соавт., 1993] изучали эффективность рисперидона и галоперидола при острых приступах шизофрении и шизоаффективного психоза. При оценке динамики продуктивной симптоматики по шкале BPRS различий между группами выявлено не было.

Такие же результаты были получены Malla A. et al. (2001) при сравнении эффективности этих нейролептиков в Великобритании и Канаде у больных с манифестацией эндогенного процесса. Значительных различий между группами по тяжести психопатологических расстройств

[1] Кроме перечисленных средств, некоторые другие типичные нейролептики (прокетазин, фенипразин, ацепромазин и др.) уже после введения в клиническую практику показали свою невысокую эффективностью и были сняты с производства.

выявлено не было. При лечении рисперидоном больные реже поступали в стационары повторно и находились в них более короткое время.

В открытом проспективном сравнительном исследовании Четверных И.И. и соавт. (2002) изучали эффективность рисперидона и галоперидола при лечении шизофрении в периоды острых манифестных психозов и дальнейшей поддерживающей терапии. Показано, что оба нейролептика одинаково эффективно ослабляли продуктивные психопатологические расстройства.

Меркель В.А. и соавт. (2007) сравнивали эффективность пролонгированной формы рисперидона и традиционных нейролептиков для перорального приема в период неполной ремиссии у больных с длительным течением заболевания и выраженной продуктивной симптоматикой. В обеих группах пациентов наблюдалось одинаковое снижение тяжести продуктивных расстройств.

На основании наблюдения больных в период активной терапии, принимавших оланзапин и галоперидол, Маляров С.А. и соавт. (2006) пришли к заключению об отсутствии различий эффективности этих нейролептиков по влиянию на продуктивные расстройства. В обеих группах больных наблюдалось одинаковое ослабление продуктивной симптоматики, оцененной по PANSS.

В двойном слепом исследовании бразильские авторы Gattas W.F. и соавт. (2004) проводили сравнение эффективности оланзапина и флупентиксола. Авторы пришли к заключению, что оба нейролептика одинаково эффективны при купировании обострений шизофрении. Оценка динамики психопатологических расстройств проводилась по шкале BPRS.

В США Lindenmayer J.P. и соавт. (2007) провели двойное слепое сравнительное исследование эффективности оланзапина и галоперидола. Статистически значимых различий при оценке продуктивной симптоматики по шкале PANSS выявлено не было.

В открытом сравнительном рандомизированном исследовании, проведенном Кинкулькиной М.А. (2003), были обследованы больные шизофренией и шизоаффективным психозом в период острого приступа, принимавшие оланзапин или галоперидол. При сравнении динамики продуктивной симптоматики значимых различий между группами выявлено не было.

Этим же автором [Кинкулькина М.А., 2004] была исследована эффективность кветиапина и галоперидола при острых приступах шизофрении и шизоаффективного психоза. Различий между группами по темпу редукции психотической симптоматики выявлено не было.

Американские авторы Arvanitis L.A. и соавт. (1997) провели рандомизированное сравнительное исследование эффективности кветиапина и галоперидола в обширной выборке больных шизофренией. Представленные ими результаты свидетельствуют об отсутствии раз-

личий между группами при оценке динамики тяжести симптоматики по шкалам BPRS и CGI.

Qlick I. и соавт. (2005) сравнивали эффективность кветиапина и галоперидол-деканоата при проведении поддерживающей терапии. 48-недельное наблюдение показало, что оба нейролептика одинаково эффективны в отношении продуктивной симптоматики (оценка по шкале PANSS). Их противорецидивная эффективность также была сопоставимой.

Исследователи из США [Schulz S.C. и соавт., 2003] провели метаанализ пяти сравнительных исследований эффективности кветиапина и галоперидола. Авторы пришли к выводу об отсутствии различий эффективности этих нейролептиков в отношении продуктивных расстройств.

Янушко М.Г. (2008) провела сравнительное исследование эффективности рисперидона, кветиапина, оланзапина и галоперидола при лечении обострений параноидной шизофрении. Автор пришла к выводу о сопоставимости степени редукции продуктивной симптоматики во всех группах больных, оцененной количественно по шкале PANSS.

Открытое 12-месячное рандомизированное сравнительное исследование, проведенное французскими психиатрами Colonna L. и соавт. (2000), показало, что при применении амисульприда и галоперидола снижение тяжести продуктивной симптоматики по подшкале продуктивных симптомов PANSS сопоставимо.

Сходные данные были получены Möller H.J. и соавт. (1997), которые сравнивали эффективность амисульприда и галоперидола при лечении обострений шизофрении в Германии. В обеих группах наблюдалось примерно одинаковое снижение среднего балла по пунктам шкал PANSS и BPRS, отражающим продуктивные расстройства.

Некоторыми авторами получены данные о **большей эффективности атипичных нейролептиков по сравнению со средствами типичного ряда** в отношении продуктивных расстройств [Калинин В.В. и соавт., 2000; Костерин Д.Н. и соавт., 2000; Морозова М.А., 2002; Бородин В.И. и соавт., 2005; Leucht S. et al., 1999; Geddes J. et al., 2000; Davis J.M. et al., 2003]. Однако большинство исследователей эту точку зрения не разделяют.

Обобщающие систематические обзоры в целом подтверждают результаты отдельных клинических исследований. Эффективность рисперидона, оланзапина, зипрасидона, амисульприда, арипипразола, палиперидона и зотепина при лечении шизофрении считается доказанной (табл. 1.1). Пока не получено убедительных данных о высокой эффективности кветиапина и сертиндола. Эффективность сертиндола в дозе 8 и 12 мг/сут сопоставима с плацебо, но в дозе 20 мг/сут превосходит его [Lewis R. et al., 2005]. Данные об эффективности кветиапина довольно противоречивы и не поддаются точной систематизации [Srisurapanont M. et al., 2004].

Таблица 1.1

Основные систематические Кокрейновские обзоры рандомизированных клинических исследований эффективности атипичных нейролептиков

Нейролептик	Основные результаты	Количество РКИ	Источник
Клозапин	Эффективнее традиционных нейролептиков при краткосрочном и долговременном приеме	31	Wahlbeck K. et al., 1999
Рисперидон	Эффективнее галоперидола при краткосрочном наблюдении	9	Hunter R.H. et al., 2003
	Эффективнее галоперидола при долгосрочном наблюдении	2	Hunter R.H. et al., 2003
	Равная эффективность с оланзапином при краткосрочном наблюдении	4	Jayaram M. et al., 2006
	Равная эффективность с амисульпридом	1	Gilbody S. et al., 2000
Палиперидон	Эффективнее плацебо при краткосрочном наблюдении	5	Nussbaum A.M. et al., 2008
	Равная эффективность (в дозе выше 3 мг/сут) с оланзапином (в дозе 10 мг/сут)	3	Nussbaum A.M. et al., 2008
Оланзапин	Эффективнее плацебо	2	Duggan L. et al., 2005
Оланзапин	Равная эффективность с типичными нейролептиками	4	Duggan L. et al., 2005
	Равная эффективность с клозапином в резистентных случаях	4	Duggan L. et al., 2005
Кветиапин	Эффективнее плацебо (результаты могут быть искажены большим количеством выбывших больных)	4	Srisurapanont M. et al., 2004
	При сравнении с типичными нейролептиками результаты противоречивы и не поддаются точной систематизации	6	Srisurapanont M. et al., 2004
	Равная эффективность с рисперидоном	1	Srisurapanont M. et al., 2004

Окончание таблицы1.1

Нейролептик	Основные результаты	Количество РКИ	Источник
Зипрасидон	Эффективнее плацебо Равная эффективность с галоперидолом	7	Bagnall A. et al., 2000
Сертиндол	Эффективнее плацебо в дозе 20 мг/сут и равная эффективность с плацебо в дозе 8 и 12 мг/сут	2	Lewis R. et al., 2005
	Превосходство над галоперидолом в длительности приема лечения	1	Lewis R. et al., 2005
Зотепин	Эффективнее плацебо Равная эффективность с типичными нейролептиками	11	DeSilva P. et al., 2006
Арипипразол	Эффективнее плацебо Равная эффективность с галоперидолом Равная эффективность с оланзапином и рисперидоном	15	El-Sayeh H.G. et al., 2006
Амисульприд	Эффективнее плацебо, особенно по влиянию на негативные расстройства Равная эффективность с типичными нейролептиками	19	Mota Neto J. et al., 2002
Азенапин	Результаты сравнения с другими атипичными нейролептиками будут опубликованы в 2010 г.		
Бифепрунокс (Bifeprunox)	Проходят испытания, в практику не введены		
Илоперидон (Iloperidone)			
Норклозапин (Norclozapine)			
Olanzapine pamoate depot			
Paliperidone palmitate			

Недавно высокая **эффективность атипичных нейролептиков** при лечении шизофрении стала **оспариваться** [Аведисова А.С. 2004; Мазаева Н.А., 2006; Снедков Е.В., 2006; Цукарзи Э.Э., 2006; Цыганков Б.Д. и соавт., 2006; Ahmer S. et al., 2005; Heres S. et al., 2006, Lewis S. et al., 2008]. Высказывается мнение о несоответствии данных, полученных в ряде исследований, клинической реальности. Нередки ситуации, при которых применение атипичных нейролептиков приводит к незначительному улучшению состояния больных, в то время как терапия традиционными нейролептиками оказывается более эффективной. Интересна точка зрения клинических фармакологов, которые указывают, что проблема несоответствия результатов клинических испытаний и данных, полученных на практике, нередко возникает в медицине [Feinstein A.R., 1994; Nies A.S., 2006]. Одновременно со специалистами-практиками высокая эффективность атипичных нейролептиков оспаривается авторами некоторых систематических обзоров, проведенных с учетом принципов доказательной медицины. В частности, было установлено, что эффективность лечения может быть переоценена из-за недостаточной длительности наблюдений, небольшого числа обследованных больных или неизученности влияния терапии на ряд клинических характеристик [Lawrie S. et al., 2002].

Различие результатов клинических исследований эффективности атипичных нейролептиков и данных, полученных на практике, можно связать с несколькими факторами. Оно может быть обусловлено **нерепрезентативностью выборок больных** в строго спланированных исследованиях по отношению к их «популяции» из-за жестких критериев включения и исключения [Аведисова А.С., 2004; Healey D., 2001]. При проведении клинических исследований часто формируются однородные группы больных, в которые не входят пациенты с клиническими характеристиками, отличающимися от заданного стандарта. В них обычно не включаются больные с сопутствующими заболеваниями. Во время исследования пациенты, как правило, принимают только один «изучаемый» нейролептик. Многие исследования непродолжительны, поэтому больные лучше соблюдают режим лечения по сравнению с обычными условиями. Началу лечения обычно предшествует жесткий период «wash-out».

Отмечается, что данные о высокой эффективности новых нейролептиков могут быть завышены из-за **конфликта интересов**, возникающего при их внедрении в клиническую практику [Als-Nielsen B. et al., 2003; Ahmer S. et al., 2005; Heres S. et al., 2006]. В частности, это может быть связано с «замалчиванием» отрицательных или «нежелательных» результатов [Healey D., 2001; Davis J.M. et al., 2003; Turner E.H. et al., 2008]. Показателен пример нескольких рандомизированных исследований, посвященных сравнению эффективности оланзапина и рисперидона. Исследования, показавшие преимущество одного

из препаратов, проводились, как указывают их авторы, при финансовой поддержке фирм-производителей [Tran P.V. et al., 1997; Conley R.R. et al., 2001]. Исследователи, независимые от фармацевтических компаний, различия эффективности этих нейролептиков не выявили [Ho B.C. et al., 1999]. Интересно, что Авруцкий Г.Я. и соавт. еще в 1974 году упоминали о влиянии рекламы на результаты исследований эффективности нейролептиков. По мнению авторов, «наиболее ценные и глубокие исследования оказались растворенными в огромном количестве работ, носящих поверхностный, часто рекламный характер. Многие крупные исследователи вольно или невольно давали завышенную оценку эффективности большого числа новых препаратов. В ряду высокоэффективных препаратов оказалось множество явно бесполезных. Например, высоко оцененный французскими и другими исследователями ацепромазин[1] оказался малоэффективным и в настоящее время почти не применяется».

В разных исследованиях часто используется **различная методика** (несопоставимые дозы нейролептиков, разная длительность наблюдения, неоднородные методы оценки динамики состояния). Это приводит к трудности сопоставления их результатов и их переноса на всю популяцию больных. Показательна развернувшаяся недавно на страницах печати дискуссия о возможном искажении данных об эффективности атипичных нейролептиков в связи с применением слишком высоких доз традиционных средств, использовавшихся в качестве препаратов сравнения [Geddes J. et al., 2000; Davis J.M. et al., 2003]. Это могло привести к переоценке эффективности атипичных нейролептиков при лечении негативных расстройств и «завышению» данных об их хорошей переносимости. Напротив, в некоторых исследованиях терапевтические дозы атипичных нейролептиков сравниваются с субтерапевтическими дозами средств типичного ряда. Авторы одного из них пришли к выводу, что невысокие дозы галоперидола сопоставимы по эффективности со стандартными дозами рисперидона и оланзапина [Apiquian R. et al., 2003].

При планировании многих исследований существует высокая вероятность **включения в исследуемую группу** пациентов с фактически несопоставимыми, а **лишь с формально сходными расстройствами**. Это связано с тем, что перед началом исследования для демонстрации сопоставимости тяжести психического состояния больных основной и контрольной групп обычно проводится оценка по стандартизированным шкалам (PANSS, SAPS, SANS, BPRS, MASS, CGI и др.) без сравнения клинических характеристик, которые не поддаются количественному измерению. Например, часто состояние больных не

[1] В настоящее время применяется в ветеринарии в качестве успокоительного и миорелаксирующего средства, например для премедикации.

оценивается синдромально, не учитывается тип течения заболевания и темп его прогрессирования. Во многих зарубежных исследованиях говорится о шизофрении в целом, в лучшем случае состав больных описывается лишь в соответствии с классическими формами шизофрении Крепелина. Показателен пример изучения эффективности атипичных нейролептиков в отношении негативных расстройств. Многие исследования демонстрируют, что их применение способствует оживлению эмоций и активизации длительно болеющих пациентов. Такое наблюдение привело к представлению о высокой эффективности атипичных средств в отношении симптомов шизофренического дефекта. Однако дальнейшие более тщательно спланированные исследования показали, что активизация больных связана с влиянием терапии на вторичные негативные расстройства, а не на дефицитарную симптоматику [Kopelowicz A. et al., 2000; American Psychiatric Association, 2004; Baldessarini R.J. et al., 2006]. «Изолированная» количественная оценка состояния больных (PANSS, SAPS, SANS, BPRS, MASS, CGI и др.) также может привести к тому, что в одну группу попадают пациенты с фактически несопоставимыми продуктивными расстройствами, при которых эффективность терапии значительно различается, например острым и хроническим параноидом.

При проведении многих исследований эффективность нейролептиков оценивается только **количественно** при помощи сравнения динамики психопатологической симптоматики по стандартизированным шкалам **без детальной оценки изменения различных клинических характеристик**. В качестве критерия эффективности терапии выбирается «различие среднего балла» по сравнению с группой контроля или с исходным уровнем. При этом не учитываются важные клинико-описательные характеристики, например тип и качество сформированной ремиссии или количество больных со сформированной критикой. Формальная равная эффективность терапии, выявленная количественно, не всегда означает, что лечение одинаково полезно. Поэтому ряд авторов отмечают, что **стандартизированные шкалы могут применяться лишь как дополнение к традиционному клиническому обследованию, а не наоборот** [Пантелеева Г.П. и соавт., 1999]. Парадокс заключается в том, что использование клинико-описательных характеристик также часто приводит к искажению результатов исследования из-за отсутствия единого понимания их значения. Возможным решением этой проблемы может быть комплексная оценка состояния больных по стандартизированным шкалам и унифицированным глоссариям психопатологических синдромов. Например, такой глоссарий был разработан Жариковым Н.М. и соавт. (1970). Недавно для оценки эффективности терапии было предложено использовать критерий «**стандартизованной ремиссии**» [Andreason N.C. et al., 2005; Hunter R., 2007; Novick D. et al., 2007]. Таким образом,

с поправкой на стандартизацию происходит «возврат» к традиционному способу оценки эффективности терапии — достижение ремиссии [Серейский М.Я., 1939, 1948; Краснушкин Е.К., 1941; Кербиков О.В., 1955; Мелехов Д.Е., 1963; Зеневич Г.В., 1964]. Однако в настоящее время применение стандартизованных критериев ремиссии, предложенных недавно зарубежными авторами, пока представляется не вполне оправданным. Определение ремиссии, данное Andreason N.C. и соавт. (2005) («состояние, в котором больной переживает улучшение в отношении ядерных/центральных знаков и симптомов до такой степени, при которой интенсивность оставшихся симптомов настолько мала, что они больше не взаимодействуют значимо с поведением, и ниже степени, используемой для верификации диагноза шизофрении»), представляется вполне приемлемым для использования. Однако авторы предлагают относить к ремиссиям лишь те случаи, при которых суммарный балл по пунктам «бред», «концептуальная дезорганизация», «галлюцинации», «притупленный аффект», «социальная отгороженность», «нарушения спонтанности», «манерность и поза» и «необычное содержание мыслей» шкалы PANSS не превышает 3 баллов (!), по крайней мере в течение 6 месяцев. В этой схеме не учитываются важнейшие клинические понятия «критика» или «сознание болезни», столь важные для описания качества ремиссии, даже несмотря на возможность их количественного измерения (пункт «снижение критичности и осознания болезни» шкалы PANSS). В настоящее время сотрудниками МНИИ психиатрии им. П.Б. Ганнушкина разрабатываются критерии ремиссии с учетом клинических, социальных и психологических характеристик [Гурович И.Я. и соавт., 2008]. Авторы указывают на необходимость их стандартизации и введения в новые международные классификации (МКБ-11).

Отдельного обсуждения требует вопрос **эффективности клозапина**, который стал родоначальником всего поколения атипичных нейролептиков. Прежде всего необходимо отметить, что исследования, направленные на сравнение эффективности клозапина и других атипичных нейролептиков, пока немногочисленны и поэтому не позволяют сколь-либо определенно судить о ее различии или сопоставимости у этих средств. Результаты сравнительных исследований эффективности клозапина и традиционных нейролептиков свидетельствуют, что клозапин обладает более мощным антипсихотическим эффектом. Эти данные позволили многим авторам рекомендовать терапию клозапином в случаях резистентности к типичным нейролептикам [Пантелеева Г.П. и соавт., 1984; Цуцульковская М.Я. с соавт., 1984; Janicak P.G. et al., 1999; Wahlbeck K. et al., 1999; Chakos M. et al., 2001; Brambilla P. et al., 2002; Carpenter W.T. et al., 2007]. Считается, что назначение клозапина приводит к ослаблению продуктивной симптоматики у 30–60% таких пациентов. Также есть сообщения об эффективности длительного при-

менения клозапина при лечении дефицитарных расстройств, но они нуждаются в дальнейшем подтверждении. Существуют определенные противоречия в оценке скорости наступления терапевтического эффекта при использовании клозапина. По некоторым данным состояние больных улучшается уже через несколько недель после начала лечения [Rosenheck R. et al., 1999]. Результаты других исследований свидетельствуют, что положительный эффект наблюдается только при более длительной терапии [Spina E. et al., 2000]. Разногласие в оценке скорости наступления терапевтического эффекта при применении клозапина, вероятно, связано с различием тяжести состояния обследованных больных.

Интересны результаты проведенного недавно повторного анализа эффективности клозапина [Moncrieff J., 2003]. Автор высказывает мнение о сопоставимости эффективности клозапина и других антипсихотических средств, подчеркивая, что результаты, полученные ранее, могут быть «завышены» из-за короткого периода наблюдений или финансовой поддержки фармацевтических компаний. Такая точка зрения согласуется с мнением Авруцкого Г.Я. и соавт. (1988) о том, что сила антипсихотического эффекта клозапина слабее, чем у ряда традиционных средств, например бутерофенонов и пиперазиновых фенотиазинов.

Многие авторы полагают, что **эффективность всех нейролептиков** при лечении шизофрении примерно **сопоставима** [Попов Ю.В. и соавт., 1997; Gelder M. et al., 1997; Shader R., 1998; Janicak P.G. et al., 1999; Baldessarini R.J. et al., 2006; Carpenter W.T. et al., 2007]. Такая точка зрения основана на концепции «хлорпромазиновых эквивалентов», согласно которой все нейролептики равноэффективны в эквивалентных дозах и поэтому взаимозаменяемы. Несмотря на это, большое количество исследований посвящено **сравнению эффективности различных атипичных средств** в отношении продуктивной симптоматики. Полученные данные довольно противоречивы. Выше был приведен пример различия результатов слепых рандомизированных исследований эффективности оланзапина и рисперидона [Tran P.V. et al., 1997; Ho B.C. et al., 1999; Conley R.R. et al., 2001]. Подобные примеры можно привести и для других атипичных нейролептиков. В исследовании McEvoy J.P. et al. (2007) и Sacchetti E. et al. (2008) эффективность оланзапина и кветиапина оказалась сопоставимой. Kinon B.J. et al. (2006) и Stroup T.S. et al. (2006) показали, что по эффективности кветиапин значительно уступает оланзапину. По данным Reznik I. et al. (2006) при лечении обострений шизофрении кветиапин более эффективен, чем оланзапин. Недавно проведенные обобщающие метаанализы показывают, что клозапин, оланзапин, рисперидон и амисульприд, возможно, более эффективны, чем кветиапин, зипрасидон и арипипразол [Davis J.M. et al., 2003; McCue R. et al., 2006]. Этот вывод заслуживает особого доверия, поскольку авторы специально отбирали исследова-

ния, которые исключали возможность наличия конфликта интересов. Сравнение эффективности различных атипичных нейролептиков представляется актуальным еще и потому, что концепция «хлорпромазиновых эквивалентов» не является безоговорочной и разделяется не всеми исследователями. Хорошо известно традиционное деление нейролептиков на «высокопотентные» и «низкопотентные». Эффективность низкопотентных средств (даже в случае назначения высоких доз) в отношении симптомов психоза заметно ниже, чем высокопотентных. Недавно проведенные исследования вновь доказали правомерность такого взгляда. Было показано, что терапия галоперидолом приводит к большему улучшению состояния больных, чем лечение эквивалентными дозами хлорпромазина [Thornley B. et al., 2004; Joy C. et al., 2004]. Клиницисты не всегда соглашаются с идеей хлорпромазинового эквивалента еще и потому, что предполагаемая равная эффективность некоторых нейролептиков (например, 100 мг хлорпромазина и 50–100 мг клозапина; 100 мг хлорпротиксена и 100 мг клозапина) часто не подтверждается на практике. Нельзя не согласиться с точкой зрения Мосолова С.Н. (2004), что концепция хлорпромазинового эквивалента эклектична и не учитывает индивидуальный спектр психотропной активности различных нейролептиков.

Авторы современных стандартов лечения шизофрении указывают, что при выборе терапии не следует ориентироваться на клинические особенности состояния больного [Попов Ю.В. и соавт., 1997; Janicak P.G. et al., 1999; Falkai P. et al., 2005; Baldessarini R.J. et al., 2006; Carpenter W.T. et al., 2007]. Такая точка зрения основана на традиционной для зарубежной психиатрии позиции **отсутствия различий спектров психотропной активности** нейролептиков и их равной эффективности при различных проявлениях болезни. Однако отечественная и некоторые европейские психиатрические школы всегда рассматривали **особенности заболевания в качестве основного фактора, определяющего дифференцированный выбор лечения** [Штернберг Э.Я., 1962; Жислин С.Г., 1962, 1965; Авруцкий и соавт., 1974, 1988; Смулевич А.Б., 1987; Мосолов С.Н., 1996; Гиндикин В.Я. с соавт., 1999; Нуллер Ю.Л., 2002; Масловский С.Ю., 2008; Delay J. et al., 1961]. В частности, было показано отличие эффективности антипсихотических средств при различном темпе прогрессирования болезни. При ее высокопрогредиентных активно текущих формах рекомендовалось использовать наиболее мощные антипсихотические средства, например галоперидол, трифлуоперидол или трифлуоперазин. При вялом течении заболевания или на стадии «затухания» его активности (ремиссия, дефект) допускалось применение нейролептиков меньшей мощности, например перфеназина, флупентиксола или сульпирида. Их назначение считалось более предпочтительным в связи с преимущественным влиянием на симптоматику субпсихотического

и невротического регистров. При проведении серии последовательных исследований было выявлено отличие профилей избирательного антипсихотического действия различных типичных нейролептиков. На этом основании рекомендовалось применять галоперидол при синдроме психического автоматизма, тиопроперазин — при кататонии и гебефрении, перфеназин — при вербальном галлюцинозе, перициазин — при нарушениях поведения, прохлорперазин — при параноральном бреде [Сухарева Г.Е., 1974; Коркина М.В., 1984; Авруцкий и соавт., 1988; Мосолов С.Н., 1996; Губский Ю.И. и соавт., 1997; Пантелеева Г.П., 1999]. Такие рекомендации не исключали возможности улучшения состояния при применении других нейролептиков, но указывали на высокую вероятность положительной динамики при назначении рекомендуемых средств.

Позиция отсутствия различия спектров психотропной активности антипсихотических средств привела к тому, что в последнее время в клинических исследованиях **изучается лишь «общая» эффективность** терапии атипичными нейролептиками **без оценки ее влияния на отдельные симптомокомплексы и «симптомы-мишени»**. Редко проводится тщательный анализ связи эффективности лечения с такими важными клиническими особенностями заболевания, как его длительность, темп прогрессирования, форма течения, фаза эндогенного процесса (обострение — ремиссия, манифестация — дефект). Профили избирательного антипсихотического эффекта, сила инцизивного антипсихотического действия большинства атипичных средств до сих пор не определены, поскольку в лучшем случае априорно предполагается, что они могут различаться только по выраженности неспецифического седативного или стимулирующего (антинегативного) эффектов. Это значительно затрудняет возможность дифференцированного выбора терапии. Некоторые авторы указывают, что при назначении лечения может быть выбран любой атипичный нейролептик нового поколения[1], а определить его индивидуальную эффективность можно лишь «методом проб и ошибок» [Shader R., 1998; Janicak P.G. et al., 1999; Baldessarini R.J. et al., 2006]. В рекомендациях использования атипичных нейролептиков нового поколения чаще всего перечисляются общие показания: «острые и хронические психозы», «острая и хроническая шизофрения, сопровождающаяся продуктивными и негативными расстройствами», «шизофрения, в том числе в фазе обострения, профилактика обострений» и т.п. [РЛС-2008; Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (выпуск XI), 2010]. Таким образом, на практике выбор терапии при-

[1] Многие авторы выделяют атипичные нейролептики 1-го (клозапин) и 2-го или нового поколений (все атипичные нейролептики за исключением клозапина). В нашей работе мы придерживаемся такого же принципа.

ходится осуществлять эмпирически, например на основании личных предпочтений практикующих врачей. При неэффективности одного из атипичных средств многие авторы рекомендуют перейти к лечению другим препаратом этой группы, прием которого может быть полезен из-за большей индивидуальной чувствительности. Такой подход часто приводит к длительному «перебору» различных нейролептиков без достижения необходимого терапевтического эффекта.

Данные о **«специфичности» действия атипичных нейролептиков** немногочисленны и противоречивы. Например, по мнению Мосолова С.Н (1996) и Hesslinger B. et al. (2001) рисперидон обладает выраженной антикататонической и умеренной антигаллюцинаторной и антибредовой активностью. Напротив, Каледа В.Г. (2003, 2006) и Пантелеева Г.П. и соавт. (2006) считают, что профиль избирательного действия этого нейролептика определяется мощным антигаллюцинаторным и антибредовым эффектом и умеренным влиянием на симптомы кататонии и мании. В последнее время интерес к изучению профиля избирательного антипсихотического действия атипичных нейролептиков возрастает. Например, изучается возможность их избирательного влияния на аффективные, кататонические, неврозоподобные расстройства [Мазо Г.Э., 2003; Морозов П.В., 2004; Кинкулькина М.А., 2007; Вандыш М.В., 2008; Zarate C.A. et al., 2000; Van Den Eede F. et al., 2005].

Особое внимание исследователей сосредоточено на изучении нормотимической активности атипичных нейролептиков. Указывается, что применение клозапина [Vacheron-Trystram M.N. et al., 2004; Furtado V.A. et al., 2008], рисперидона [Вовин Р.Я. и соавт., 2000; Дороженок И.Ю и соавт, 2002; Conley R.R et al., 2001; Vacheron-Trystram M.N. et al., 2004], оланзапина [Rothschild A. et al., 1999; Vacheron-Trystram M.N. et al., 2004; Buckley P.F., 2006], кветиапина [Морозов П.В., 2004; Мухин А.А., 2008; Мазо Г.Э., 2009; Mullen J. et al., 2001; Lee K.U. et al., 2009] и других средств приводит к значительному улучшению настроения. Многие авторы указывают на «самостоятельность» антидепрессивного эффекта в спектре их действия, связанную с влиянием на серотонинергическую систему. Отмечается даже, что по его силе атипичные нейролептики сопоставимы с антидепрессантами. Однако мнение о нормотимической активности атипичных нейролептиков признается не всеми исследователями. Немецкие авторы [Muller-Siecheneder F. et al., 1998], сопоставив эффективность рисперидона и комбинации галоперидола и амитриптилина у больных шизофренией, шизоаффективным расстройством и депрессивным эпизодом с бредом, пришли к выводу, что терапия галоперидолом и амитриптилином значительно эффективнее. Недавно представленный систематический обзор эффективности атипичных нейролептиков при лечении шизофрении с симптомами депрессии свидетельствует, что количество строго спланированных

независимых исследований настолько мало, что не позволяет сделать сколь-либо определенные выводы [Furtado V.A. et al., 2008].

Необходимо отметить предпринятые попытки детального изучения влияния атипичных нейролептиков на динамику отдельных симптомов в структуре психопатологического синдрома [Морозова М.А., 2003]. Однако результаты подобных исследований пока можно считать лишь предварительными. Для более точного определения профиля избирательного действия различных атипичных нейролептиков необходимо проведение дальнейших исследований с тщательным анализом влияния терапии на клинические особенности болезни. Также важно проведение длительных проспективных исследований и изучение отдаленного катамнеза для оценки способности атипичных антипсихотических средств замедлять прогрессирование заболевания.

Поскольку предполагается, что все нейролептики одинаково эффективны при различных проявлениях шизофрении, до сих пор не проведено сопоставление **силы инцизивного и специфического антипсихотического действия атипичных и типичных средств**. Считается, что они различаются лишь по **выраженности антинегативного эффекта**. Результаты многочисленных строго спланированных и открытых исследований свидетельствуют, что применение атипичных нейролептиков приводит к большему ослаблению негативных расстройств, чем традиционная терапия [Колюцкая Е.В. с соавт., 1999; Вовин Р.Я. и соавт., 2001; Маляров С.А. с соавт., 2002; Kane J. et al., 1988; Marder S.R. et al., 1994; Carman J. et al., 1995; Beasley C.M. et al., 1996; Arvanitis L.A. et al., 1997; Freeman H.L., 1997; Lindenmayer J.P. et al., 2007; Riedel M. et al., 2007]. Первоначально эти данные привели к появлению представления о высокой эффективности атипичных средств при лечении апатии и абулии. Однако тщательный анализ клинических факторов в дальнейших исследованиях показал, что атипичные нейролептики уменьшают выраженность лишь вторичных негативных расстройств [Мосолов С.Н., 2001; Möller H.J., 1993; Arana G.W. et al., 2004; Baldessarini R.J. et al., 2006]. Это может быть связано с редкостью развития неврологических нарушений, затормаживающего действия и нейролептической депрессии. Эффективность атипичных нейролептиков в отношении некоторых симптомов шизофренического дефекта, описанная Лукьяновой Т.В. (2004), вероятно, связана с первичным воздействием на продуктивную симптоматику (нарушения мышления) и слабой выраженностью нейролептического синдрома. Примечательно, что опыт лечения шизофрении традиционными нейролептиками первоначально также свидетельствовал об их эффективности в отношении дефицитарных расстройств [Невзорова Т.А., 1961; Вертоградова О.П. и соавт., 1962; Наджаров Р.А., 1962; Штернберг Э.Я., 1962; Златан Б.Д., 1967; Цуцульковская М.Я. с соавт., 1967; Авруцкий Г.Я. и соавт., 1988; Weckowicz T.E. et al., 1960]. Однако дальнейшие исследования

показали, что активизация, ресоциализация некоторых больных при такой терапии связана с уменьшением выраженности продуктивной симптоматики, а не проявлений «первичного» дефекта. Активирующий эффект небольших доз традиционных средств, часто описываемый в литературе [Кузнецов О.Н., 1965; Кондрашкова О.В., 1967; Авруцкий Г.Я. и соавт., 1988; Вовин Р.Я., 1991; Мосолов С.Н., 1996; Калинин В.В., 2001; Deniker P. et al., 1975], также скорее всего связан с воздействием на вторичные негативные расстройства из-за небольшой выраженности неврологических нарушений и затормаживающего действия, а не с ослаблением симптомов дефекта (активация дофаминергической системы вследствие стимуляции пресинаптических дофаминовых рецепторов). Недавно проведенное сравнительное исследование показало равную эффективность атипичного нейролептика рисперидона и традиционного антипсихотического средства флупентиксола при лечении негативных расстройств в период ремиссии у больных шизофренией [Ruhrmann S. et al., 2007].

Немногочисленность сравнительных исследований и погрешности их методики пока не позволяют определить **различия эффективности атипичных нейролептиков** нового поколения **в отношении негативных расстройств**. Недавно было высказано мнение, что у таких больных наиболее эффективно применение амисульприда, однако оно нуждается в дальнейшем подтверждении. Отсутствие неопровержимых доказательств влияния атипичных нейролептиков на симптомы шизофренического дефекта вновь ставят на повестку дня вопрос об обоснованности разграничения дефекта и процессуальных продуктивных расстройств. Например, Жислин С.Г. (1965) считал, что «дефект является лишь особой разновидностью процессуальной симптоматики».

* * *

Анализ данных литературы свидетельствует о спорности или малой изученности многих вопросов, связанных с эффективностью атипичных нейролептиков при лечении шизофрении. Основными направлениями для дальнейших исследований должны стать:

— повторная оценка эффективности атипичных нейролептиков с учетом сделанных принципиальных замечаний в отношении методики клинических исследований;

— определение спектра психотропной активности различных атипичных нейролептиков, «специфичности» их действия и выделение симптомов-мишеней;

— сравнение эффективности различных атипичных нейролептиков при лечении различных форм шизофрении и сопоставление спектра их психотропной активности.

1.2. Переносимость и безопасность применения атипичных нейролептиков и анализ значения побочных эффектов для ограничения возможности проведения эффективного лечения

Одним из критериев разделения антипсихотических средств на традиционные и атипичные является различие риска и тяжести неврологических нарушений. Двигательные расстройства, часто развивающиеся при приеме традиционных нейролептиков, обычно не представляют опасности для здоровья и жизни пациентов. Однако они субъективно тяжело переносятся больными, ухудшают качество жизни, являются одной из причин стигматизации и нарушения режима лечения. Первоначально сравнительные исследования с небольшим периодом наблюдения свидетельствовали, что из-за редкости развития неврологических расстройств больные более охотно принимают атипичные антипсихотические средства, уменьшается риск стигматизации и улучшается качество жизни [Мосолов С.Н., 2004]. Кроме того, было показано, что атипичные нейролептики реже, чем традиционные средства, вызывают заторможенность, депрессию, тахикардию, ортостатическую гипотензию, запоры, задержку мочеиспускания, сухость во рту. Поэтому многие авторы рассматривают **атипичные нейролептики** как альтернативу традиционным антипсихотическим средствам, указывая на **предпочтительность их применения при лечении шизофрении** [Мосолов С.Н., 2001; Каледа В.Г., 2006; Смулевич А.Б. и соавт., 2007; American Psychiatric Association, 2004; Baldessarini R.J. et al., 2006; Falkai P. et al., 2006; Carpenter W.T. et al., 2007].

Накопленный к настоящему времени длительный опыт применения атипичных нейролептиков показывает, что такая **терапия не так безопасна, как это предполагалось ранее**. При ее приеме намного чаще, чем при лечении типичными нейролептиками, развиваются «поздние» нежелательные явления, например метаболические и эндокринные нарушения; осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. Они иногда столь выражены, что представляют непосредственную опасность для жизни больных или повышают риск соматических заболеваний в отдаленной перспективе. Важность этой проблемы была подчеркнута на недавно проведенном симпозиуме «Фармакотерапия психозов и расстройств настроения с сопутствующей соматической патологией» (2006г., Онтарио, Канада). Некоторые побочные эффекты атипичных нейролептиков значительно снижают качество жизни, приводят к стигматизации и, как следствие, к ухудшению соблюдения медицинских рекомендаций вплоть до полного отказа от лечения. Вопрос о терапевтической тактике ведения больных с непереносимостью атипичных нейролептиков до сих пор не решен. Это связано с отсутствием согласия в оценке переносимости различных атипичных антипси-

хотических средств (табл. 1.2)[1]. Ситуация осложняется тем, что точно не установлены биологические механизмы развития нежелательных явлений, характерных для атипичных нейролептиков, не выявлены их предикторы и не разработаны методы коррекции. Основные побочные эффекты атипичных нейролептиков описаны ниже.

При приеме атипичных нейролептиков чаще, чем при лечении традиционными средствами, развивается **ожирение** [Мосолов С.Н., 2000; Горобец Л.Н., 2007; Arana G.W. et al., 2004; Stahl S.M., 2004]. Это явление наиболее выражено при терапии оланзапином и клозапином [Калинин В.В., 2001; Мосолов С.Н. и соавт., 2002; Аведисова А.С. и соавт., 2003; Allison D.B. et al., 1999; Tuunainen A. et al., 2000; Duggan L. et al., 2005]. Кветиапин и рисперидон влияют на массу тела в меньшей степени. Предполагается, что терапия зипрасидоном и амисульпридом увеличивает вес незначительно. Повышение веса при приеме атипичных нейролептиков может быть общим (относительно равномерное утолщение подкожного жирового слоя) или абдоминальным (избыток жировой ткани на животе и вокруг органов брюшной полости). Нейролептическое ожирение (особенно абдоминальный вариант) в перспективе повышает риск развития соматической патологии, представляющей угрозу жизни больного: сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа, синдрома ночного апноэ. Смертность от сердечно-сосудистой и дыхательной патологии у больных шизофренией, принимающих нейролептики, значительно выше, чем среди всего населения [Osby U. et al., 2000]. Молодые пациенты часто расценивают ожирение как недопустимый косметический дефект, что приводит к стигматизации [Allison D.B. et al., 2003]. При повышении массы тела многие больные прекращают прием антипсихотических средств или настаивают на изменении схемы лечения.

Биологические механизмы повышения массы тела при приеме антипсихотических средств не установлены. Обсуждается роль усиления аппетита вследствие блокады серотониновых ($5\text{-}HT_{2c}$) и гистаминовых рецепторов гипоталамических центров голода, нарушения толерантности к глюкозе, гиперпролактинемии. Нейролептики способствуют усилению образования адипоцитокина лептина (полипептид, синтезируемый адипоцитами), который принимает участие в регуляции веса [Горобец Л.Н., 2007; Atmaca M. et al., 2003]. Обсуждается возможность связи повышения веса с влиянием нейролептиков на другие биологически активные вещества, синтезируемые в жировых клетках (адипонектин, фактор некроза опухолей, интелейкин-6) [Amamoto T. et

[1] Одна из причин подобного разногласия кроется в разнородности обследованных выборок больных (различный возраст, половой состав, различие клинических особенностей состояния, различные этапы лечебного процесса, влияние сопутствующих факторов и др.).

Таблица 1.2

Сравнение некоторых данных о частоте развития основных побочных эффектов при терапии клозапином, рисперидоном, оланзапином и кветиапином

	Клозапин	Рисперидон	Оланзапин	Кветиапин	Источник
Лекарственная седация	55%	55%	—	—	1
	93,5%	20%	—	—	2
	—	6,5%	4%	—	3
	—	49,6%	53,4%	57,5%	4
Экстрапирамидные расстройства	15%	40%	—	—	1
	6,5%	26,7%	—	—	2
	—	50,4%	28,9%	—	3
	—	22,6%	20,3%	18,7%	4
Слюнотечение	65%	10%	—	—	1
	45,2%	0%	—	—	2
	—	13,5%	5,3%	6%	4
Сухость во рту	30%	10%	—	—	1
	22,6%	6,7%	—	—	2
	—	15,8%	21,8%	34,3%	4
Запоры	60%	10%	—	—	1
	54,8%	3,3%	—	—	2
	—	13,5%	8,3%	11,9%	4
Ортостатическая гипотензия	35%	20%	—	—	1
	—	12,8%	11,3%	19,4%	4
Увеличение веса	70%	80%	—	—	1
	64,5%	50%	—	—	2
	—	2,4%	6,5%	—	3
	—	41,4%	51,1%	40,3%	4
Нарушения сексуальной функции	80%	55%	—	—	1
	58%	43,3%	—	—	2
	—	6,5%	5,6%	—	3

Примечание (источники):
1 — Читая Н.Н., 2009.
2 — Данилов Д.С., 2005.
3 — Alvarez E. et al., 2006.
4 — McEvoy J.P. et al., 2007.

al., 2006]. Безусловно, в развитии ожирения у больных шизофренией важную роль играют не только биологические механизмы, связанные с действием нейролептиков, но и психологические факторы. Большое значение имеет гиподинамия у пациентов с апатико-абулической симптоматикой, усиление аппетита у больных с расторможенностью влечений или его восстановление в период ремиссии после купирования острого психоза.

Возможность продолжения терапии атипичными нейролептиками при развитии ожирения ограничивается отсутствием эффективных методов его профилактики и коррекции. Первичная профилактика ожирения при приеме антипсихотических препаратов пока невозможна из-за отсутствия точных данных о предикторах повышения веса. Исследования в этой области проводятся, но их результаты нуждаются в дальнейшем подтверждении. По данным Горобец Л.Н. (2008) нейролептическое ожирение чаще развивается у женщин и у больных с недостатком массы тела до начала лечения. Василенко В.В. и соавт. (2008) показали, что риск ожирения наиболее высок при наследственной и конституциональной предрасположенности и в случае, если в состоянии больного выражены аффективные нарушения. По мнению авторов, такие факторы, как повышенный аппетит, обильное питание, вечернее переедание и малоподвижный образ жизни, играют не столь важную роль. Данные, полученные Читая Н.Н. (2009), свидетельствуют о большом значении гендерного фактора. По мнению автора, наибольшее увеличение веса у женщин наблюдается при применении рисперидона, тогда как у мужчин — при терапии клозапином.

Для коррекции избыточного веса у больных шизофренией чаще всего рекомендуется низкокалорийная диета с ограничением легкодоступных углеводов и жиров в сочетании с повышением физической нагрузки [Janicak P.G. et al., 1999; Wetterling T., 2001; Arana G.W. et al., 2004]. Однако на практике эта тактика редко приводит к ожидаемому эффекту. В ряде случаев целесообразен пересмотр терапии и назначение больным зипрасидона, кветиапина или амисульприда, хотя успешность такого подхода продемонстрирована только в открытых исследованиях с участием небольшого количества больных.

Для коррекции избыточного веса предложено использовать специальные лекарственные препараты различных фармакологических групп периферического или центрального действия. Прежде всего необходимо отметить, что назначение больным шизофренией психостимуляторов, неизбирательно угнетающих обратный нейрональный захват моноаминов (сибутрамин, дексфенфлурамин, амфепрамон), противопоказано из-за высокого риска обострения психоза. Предприняты попытки применения блокаторов H_2-гистаминовых рецепторов (ранитидин, низатидин) [Cavazzoni P. et al., 2003; Atmaca M. et al., 2003, 2004; Lopez-Mato A. et al., 2003]. Считается, что при таком лечении масса

тела снижается благодаря повышению концентрации холецистокинина и уменьшению продукции соляной кислоты. Эффективность терапии некоторыми противодиабетическими средствами (метформин) [Morrison J. et al., 2002; Klein D. et al., 2006] объясняется их влиянием на углеводный обмен. Обсуждается возможность назначения больным с нейролептическим ожирением ингибиторов липаз пищеварительного тракта (орлистат), замедляющих всасывание жиров [Anghelescu I. et al., 2000], однако такое лечение часто сопровождается диареей. Показана эффективность некоторых противосудорожных препаратов (топирамат) [Chengappa K. et al., 2002; Levy E. et al., 2007]. Механизм их влияния на массу тела неясен: обсуждается значение активации ГАМК-системы и подавления системы возбуждающих аминокислот. В слепых плацебо-контролируемых исследованиях выявлена эффективность некоторых ингибиторов обратного захвата серотонина (флувоксамин, ребоксетин) [Poyurovsky M. et al., 2003; Lu M. et al., 2004]. Однако при применении флуоксетина вес больных снижается незначительно [Bustillo J. et al. 2003]. Предполагается, что эффективность серотонинергических антидепрессантов обусловлена подавлением аппетита. Накоплен опыт лечения нейролептического ожирения ингибитором обратного захвата дофамина амантадином [Floris M. et al., 2001; Graham K. et al., 2005]. Интересны данные, полученные автором настоящей работы, об использовании для коррекции нейролептического ожирения небольших доз типичных нейролептиков. Такая терапия в период ремиссии достаточно эффективна для поддержания ее устойчивости. Одновременно она приводит к снижению массы тела и не сопровождается выраженными неврологическими нарушениями [Данилов Д.С., 2007]. Несмотря на то что эффективность многих перечисленных методик подтверждена в исследованиях, спланированных с учетом принципов доказательной медицины, небольшая численность обследованных больных пока не позволяет считать их результаты убедительными. Большое значение при лечении нейролептического ожирения имеет своевременность его коррекции, поскольку снижение веса при применении предложенных методов терапии происходит довольно медленно.

Применение некоторых атипичных нейролептиков сопряжено с высоким риском **гиперлипидемии** (повышение содержания в крови атерогенных липидов) [Leon J. et al., 2007] и, как следствие, атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Механизм ее развития при приеме нейролептиков точно не установлен. Предполагается, что гиперлипидемия может развиваться из-за нарушения углеводного обмена, поскольку наиболее часто она наблюдается при приеме нейролептиков, нарушающих толерантность к глюкозе и способствующих развитию сахарного диабета (клозапин, оланзапин) [Meyer J., 2001; Koro C. et al., 2002]. Для своевременного выявления и коррекции этого состояния необходимо периодическое исследование липидного статуса.

Предполагается, что терапия атипичными нейролептиками повышает риск развития **сахарного диабета 2-го типа**, причем в большей степени, чем лечение традиционными антипсихотическими средствами [Haddad P., 2004]. Это связано с тем, что атипичные нейролептики снижают чувствительность периферических тканей к инсулину [Henderson D. et al., 2005]. Обсуждается возможность уменьшения секреции инсулина из-за прямого влияния антипсихотических средств на β-клетки поджелудочной железы [Schwenkreis P. et al., 2004]. Важную роль в развитии диабета играют повышение массы тела на фоне нейролептической терапии, увеличение концентрации гормонов стресса во время обострений заболевания и несоблюдение диеты. Скорее всего, перечисленные эффекты не являются непосредственной причиной развития диабета, а лишь способствуют его манифестации при наличии предрасположенности. Интересно, что у больных шизофренией, не принимающих психофармакотерапию, риск сахарного диабета также повышен. Среди их родственников диабет выявляется в трети случаев [Kabinoff G. et al., 2003], тогда как в популяции его частота составляет 4,6%. Возможно, это указывает на общность генетических факторов, ответственных за развитие шизофрении и сахарного диабета.

Обычно диабет проявляется клинически в течение первого полугодия после начала антипсихотической терапии, хотя описаны случаи его развития при длительной нейролептической терапии. Мужчины, принимающие антипсихотические средства, чаще страдают от нарушений углеводного обмена, чем женщины.

Неясно, насколько атипичные нейролептики различаются между собой по способности провоцировать развитие диабета [Koro C. et al., 2002; Bushe C. et al., 2004; Haddad P., 2004]. Предполагается, что его риск более высок при лечении клозапином и оланзапином и довольно низок при терапии арипипразолом, амисульпридом и зипрасидоном [American Diabetes Association, 2004; Clark N., 2004; Scheen A. et al., 2007]. Для своевременной диагностики нарушения углеводного обмена при лечении атипичными нейролептиками рекомендуется периодическое определение в крови концентрации глюкозы или гликозилированного гемоглобина. При выявлении нарушения углеводного обмена необходима консультация эндокринолога.

Хорошо известно, что у многих больных, принимающих антипсихотическую терапию, наблюдается **повышение концентрации пролактина** в сыворотке крови. Развитие гиперпролактинемии связано с блокадой нейролептиками дофаминовых D_2-рецепторов лактотропных клеток аденогипофиза. В норме продукция пролактина подавляется дофамином (пролактостатин), поступающим в аденогипофиз из тубероинфундибулярной области гипоталамуса. При блокаде дофаминовых рецепторов нейролептиками происходит усиление секреции лактотропного

гормона. Клинические наблюдения свидетельствуют, что концентрация пролактина при приеме антипсихотических средств может повышаться более чем в 10 раз [Wieck A. et al., 2003]. Поскольку гипофиз находится за пределами гематоэнцефалического барьера, нейролептики легко достигают дофаминовых рецепторов этой области, поэтому даже при приеме их низких доз повышение уровня пролактина может быть довольно значительным. Атипичные нейролептики чаще вызывают тяжелую гиперпролактинемию, чем препараты традиционного ряда.

Наиболее часто гиперпролактинемия развивается при применении атипичных нейролептиков с высоким сродством к D_2-рецепторам (рисперидон, амисульприд, сульпирид) и реже — при лечении средствами с меньшим аффинитетом к этим рецепторам (оланзапин, зипрасидон). Есть сообщения, что клозапин и кветиапин почти не влияют на уровень пролактина [Читая Н.Н., 2009; Sachar E.J., 1978; Arvanitis L.A. et al., 1997]. Считается, что женщины более чувствительны к этому эффекту, чем мужчины [Горобец Л.Н., 2007; Чомский А.Н., 2008; Smith S. et al., 2002; Kinon B. et al., 2003]. Повышение концентрации пролактина наблюдается в течение всего периода лечения, толерантность к этому эффекту не формируется. После прекращения терапии уровень пролактина быстро снижается до нормальных значений.

Клинически нейролептическая гиперпролактинемия проявляется галактореей, дисменореей и аменореей у женщин[1], гинекомастией у мужчин. Повышение уровня лактотропного гормона может стать причиной сексуальных расстройств у мужчин, например импотенции. Нарушения менструального цикла, галакторея, гинекомастия и сексуальные расстройства, вызванные повышением концентрации пролактина, особенно нежелательны у молодых больных с ремиссиями высокого качества из-за ухудшения качества жизни и стигматизации. Известно, что качественные терапевтические ремиссии чаще всего формируются при небольшой длительности эндогенного процесса. Однако многие авторы не учитывают проблему риска развития гиперпролактинемии и других побочных эффектов атипичных нейролептиков, указывая на предпочтительность их использования при «первом эпизоде» болезни [Четверных И.И. и соавт., 2002; Мосолов С.Н., 2004; Гурович И.Я. и соавт., 2005; Дороднова А.С., 2005; Любов Е.Б. и соавт., 2005; Мосолов С.Н. и соавт., 2005; Каледа В.Г., 2006; Попов М.Ю., 2006; Шмуклер А.Б., 2006; Четверных И.И., 2007; Arana G.W. et al., 2004; Carpenter W.T. et al., 2007].

Обсуждается роль нейролептической гиперпролактинемии в развитии рака молочной железы. Первоначально такая связь отвергалась. Недавно проведенные исследования в больших группах больных позволили считать ее более вероятной [Dickson R. et al., 1999; Wang P.

[1] При развитии аменореи у женщин репродуктивного периода следует исключить развивающуюся беременность.

et al., 2002]. В современных стандартах лечения указывается, что назначение нейролептиков противопоказано больным с опухолями молочной железы [Baldessarini R.J. et al., 2006]. Предполагается, что воздействие нейролептиков на гипофиз может приводить к развитию его новообразований, что подтвердилось в испытаниях на животных. Однако такая связь у людей не доказана. В мировой литературе описано всего около 70 случаев развития новообразований гипофиза у больных, получавших нейролептики [Szarfman A. et al., 2006].

Нейролептическая гиперпролактинемия рассматривается как фактор риска развития остеопороза из-за снижения концентрации эстрогенов [Wieck A. et al., 2003]. Однако это мнение разделяется не всеми авторами [Hummer M. et al., 2005]. По этой же причине нейролептическая терапия у женщин может вызывать атрофические изменения в нижних отделах урогенитального тракта. Относительная гиперандрогенемия также проявляется акне, себореей и гирсутизмом.

На практике признаки гиперпролактинемии выявляются лишь у малой части больных. В большинстве случаев они остаются незамеченными из-за недостаточного внимания врачей к этой проблеме. При выраженных клинических проявлениях гормонального дисбаланса рекомендуется рассмотреть вопрос о пересмотре схемы антипсихотической терапии. Предлагается применять препараты, стимулирующие дофаминовую систему (бромокриптин, амантадин). Более обоснованным кажется выбор нейролептика с наименьшим влиянием на гормональный статус. Недавно проведенные исследования показали, что присоединение арипипразола к базовой антипсихотической терапии способствует снижению концентрации пролактина в сыворотке крови [Shim J. et al., 2007]. Параллельно может быть компенсирована прибавка массы тела. Эти эффекты объясняются тем, что арипипразол является частичным агонистом дофаминовых рецепторов, действующим как функциональный антагонист в условиях дофаминергической гиперактивности и как функциональный агонист при дофаминергической гипоактивности.

При приеме атипичных нейролептиков могут развиваться **сердечно-сосудистые нарушения** с высоким риском смертельного исхода. После внедрения этих средств в клиническую практику были описаны наблюдения пируэтной тахикардии (torsade de pointes), которая относится к опасным для жизни аритмиям [Фомина И.Г., 1997]. Считается, что в каждом десятом случае пируэтная тахикардия приводит к внезапной смерти. Осложнение связано со способностью нейролептиков удлинять интервал QT за счет их непосредственного влияния на проницаемость ионных каналов клеточных мембран (уменьшение проницаемости калиевых каналов[1]) [Дробижев М.Ю. и соавт., 2005;

[1] Антипсихотические препараты также влияют на проницаемость натриевых и кальциевых каналов, но клиническое значение этих эффектов нейролептиков не ясно.

Abdelmawla N. et al., 2006]. В норме верхняя граница длительности интервала QT составляет 430–450 мс. Увеличение этого показателя выше 500 мс сопряжено с высоким риском развития пируэтной тахикардии. Поскольку в норме у женщин длина интервала QT больше, чем у мужчин, предполагается, что нейролептики чаще приводят к развитию аритмий у женщин.

Способность удлинять интервал QT наиболее характерна для тиоридазина и зипрасидона [Glassman A. et al, 2001; Marder S. et al., 2004]. Высокие дозы различных традиционных нейролептиков (галоперидол, хлорпромазин) также могут вызывать значительное увеличение интервала QT [Al Khatib S. et al., 2003]. Однако считается, что при применении атипичных нейролептиков это нарушение наблюдается чаще, чем при лечении традиционными средствами. Способность нейролептиков удлинять интервал QT возрастает в порядке: амисульприд, клозапин, флупентиксол, флуфеназин, галоперидол, оланзапин, перфеназин, пимозид, кветиапин, рисперидон, сульпирид, тиоридазин и зипрасидон [Stöllberger C. et al., 2005].

Риск опасного для жизни удлинения интервала QT, так же как и других сердечно-сосудистых побочных эффектов, возрастает при применении высоких доз нейролептиков (дозозависимый побочный эффект), одновременном назначении нескольких антипсихотических средств, а также у больных с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Комбинация нейролептиков с другими психотропными препаратами, например антидепрессантами или литием, также способствует удлинению интервала QT [Sala M. et al., 2005]. Риск развития пируэтной тахикардии значительно возрастает при гипокалиемии. Снижение поступления калия с пищей редко приводит к истощению его запасов в организме, поскольку его дефицит компенсируется усилением реабсорбции в почечных канальцах. Однако полностью исключить возможность такого состояния нельзя, например, при длительном голодании больных шизофренией с бредом отравления, кататоническим ступором или вследствие социальных проблем при выраженном шизофреническом дефекте. При выявлении значительного удлинения интервала QT рекомендуется отмена терапии или назначение другого нейролептика.

Особого обсуждения заслуживает вопрос **переносимости** и **безопасности терапии клозапином**. Клозапин является наиболее эффективным антипсихотическими средством, однако неоднократно отмечалось, что возможность его широкого использования ограничивается плохой переносимостью [American Psychiatric Association, 2004; Arana G. et al., 2004; Falkai P. et al., 2005; Baldessarini R. et al., 2006; Carpenter W. et al., 2007]. Клозапин вызывает развитие различных нежелательных явлений со стороны психической, соматической и неврологической сфер (табл. 1.3).

Таблица 1.3

Профиль побочных эффектов и осложнений, развивающихся при лечении клозапином

	Частые (риск более 40%)	**Редкие** (риск 10–30%)	**Очень редкие** (риск менее 5%)
Психические	Лекарственная седация	—	Делирий
Неврологические	—	Акатизия Дистония	Судорожные припадки
Вегетативные	Гиперсаливация Ортостатическая гипотензия Тахикардия	Запоры	Сухость во рту Кишечная непроходимость Задержка мочи Энурез
Эндокринные	—	Гиперпролактинемия	—
Метаболические	Повышение массы тела	Гиперлипидемия Нарушение углеводного обмена	—
Токсическое воздействие и иммунологические нарушения	—	Лейкопения	Агранулоцитоз Поражения печени

В зависимости от периода развития побочные эффекты клозапина условно можно разделить на 3 группы: «ранние», «поздние» и «возникающие на любом этапе лечения». «Ранние» побочные эффекты обычно развиваются в течение нескольких дней после начала терапии. К ним относятся лекарственная седация[1], гиперсаливация, ортостатическая гипотензия, тахикардия, запоры, неврологические нарушения, сухость во рту. В большинстве случаев они не являются стойкими и значительно ослабевают в течение нескольких недель после начала лечения из-за развития толерантности. Их быстрому ослаблению способствует снижение дозы нейролептика, в т.ч. при проведении поддерживающей терапии. «Поздние» побочные эффекты, например метаболические нарушения, развиваются отсрочено от начала лечения. Толерантность к ним не формируется. Их выраженность уменьшается

[1] У многих больных, особенно при возбуждении, тревоге, агрессии, негативизме, риске суицида, лекарственная седация рассматривается как лечебный эффект.

только после снижения дозы клозапина или его отмены. Некоторые нежелательные явления, например судорожные припадки, токсическое поражение паренхиматозных органов или угнетение лейкопоэза, могут развиваться при любой длительности лечения, хотя чаще наблюдаются в его начале. В целом же основные побочные эффекты, развивающиеся при приеме клозапина (тахикардия, ортостатическая гипотензия, запоры, сухость во рту, сонливость, ожирение, гиперпролактинемия), **не являются специфичными** и наблюдаются при лечении различными типичными и атипичными нейролептиками.

Отдельного описания заслуживают нежелательные явления, которые развиваются в основном при приеме клозапина и очень редко при лечении другими антипсихотическими средствами. Примерно у трети больных, принимающих клозапин, наблюдается **гиперсаливация** (сиалорея). Другие нейролептики вызывают это явление довольно редко — обычно одновременно с выраженной экстрапирамидной симптоматикой при применении их высоких доз.

Механизм развития гиперсаливации точно не установлен. Считается, что этот эффект может быть связан как с увеличением секреторной функции слюнных желез, так и с нарушением глотания за счет дисфункции верхних отделов пищеварительного тракта [Cree A. et al., 2001]. Усиление секреции слюны — парадоксальный эффект, поскольку клозапин обладает мощной М-холинолитической активностью (блокирует М-холинорецепторы). Предполагается, что сиалорея развивается из-за сильной избирательной стимуляции клозапином M_4-холинорецепторов слюнных желез. Определенную роль в ее развитии может играть блокада α_2-адренорецепторов. Следует ожидать, что по такому же механизму сиалорея может возникать при лечении оланзапином, хотя при его применении она наблюдается значительно реже. Выраженность и частота возникновения гиперсаливации зависят от дозы нейролептика. К этому эффекту развивается толерантность. Гиперсаливация усиливается во время сна.

Сиалорея обычно не опасна для здоровья, но является одной из причин нарушения больными режима терапии из-за субъективного дискомфорта и стигматизации [Данилов Д.С., 2005]. В отдаленной перспективе она увеличивает риск развития кариеса из-за изменения физико-химического баланса полости рта и инфекционных поражений ротовой полости, например кандидоза [Stevens H., 2007]. Однако такие последствия связаны не только с побочными эффектами клозапина, но и с недостаточным соблюдением больными шизофренией правил гигиены [Егорова Н.В., 2000].

Для ослабления гиперсаливации предлагается использовать лекарственные средства с различным механизмом действия, хотя их эффективность с позиции доказательной медицины остается спорной из-за отсутствия слепых рандомизированных исследований.

Первый подход коррекции сиалореи заключается в применении М-холиноблокаторов. В частности, могут быть использованы корректоры экстрапирамидной симптоматики (тригексифенидил, бипериден) [Richardson C. et al., 2001] и антидепрессанты с антихолинергическим действием (амитриптилин) [Copp P. et al., 1991]. Возможность проведения такой терапии ограничивается усилением М-холинолитического действия клозапина (запоры, тахикардия, задержка мочи), поэтому предпочтение отдается препаратам для местного применения. Показана эффективность аэрозоля ипратропия бромида (атровент) [Freudenreich O. et al., 2004], глазных капель атропина, применяемых интраорально [Comley C. et al., 2000; Sharma A. et al., 2004], местного применения гиосцина [Gaftanyuk O. et al., 2004]. Большой интерес представляют данные об эффективности применения селективного блокатора M_1 и M_4-холинорецепторов пирензепина, не проникающего через гематоэнцефалический барьер. Пирензепин (гастроцепин) является единственным средством, эффективность которого была доказана в открытых и слепых плацебо-контролируемых исследованиях [Bai Y. et al., 2001; Schneider B. et al., 2004]. Другой подход устранения гиперсаливации заключается в использовании средств, снижающих активность адренергической системы, хотя при такой терапии повышается риск гипотензивного эффекта клозапина. Предприняты успешные попытки коррекции слюнотечения клонидином (клофелин) и гуанфацином (эстулик) [Webber M. et al., 2004; Praharaj S. et al., 2005]. Они стимулируют пресинаптические α_2-адренорецепторы и уменьшают выделения норадреналина в синаптическую щель. Теразозин (корнам, сетегис), блокирующий постсинаптические α_1-адренорецепторы, возможно, более эффективен, чем холинолитические препараты [Reinstein M. et al., 1999]. В двойных слепых рандомизированных исследованиях было показано, что выраженность гиперсаливации может снижаться при комбинации клозапина с нейролептиками, избирательно блокирующими дофаминовые рецепторы и не влияющими на другие медиаторные системы, например бензамидами (сульпирид, амисульприд) [Kreinin A. et al., 2005, 2006]. Предполагается, что их эффективность связана с изменением центральной регуляции слюновыделения. Есть сообщения об эффективности ботулотоксина (диспорт), угнетающего парасимпатическую иннервацию слюнных желез [Kahl K. et al., 2004], хотя такой метод терапии вряд ли найдет применение в условиях клинической практики.

Указывается, что главным ограничением широкого использования клозапина является риск **агранулоцитоза** (снижение числа лейкоцитов менее 1×10^9 и гранулоцитов — менее $0{,}75\times10^9$ в 1 л). Наиболее высокая распространенность этого осложнения и вызванных им смертельных исходов была отмечена в первые годы после начала применения клозапина в клинической практике, что стало причиной времен-

ного снятия препарата с производства. Было определено, что риск агранулоцитоза при приеме клозапина составляет около 1–2% [Arana G. et al., 2004; Falkai P. et al., 2005; Baldessarini R. et al., 2006]. Данные последних лет свидетельствуют, что тщательное наблюдение за соматическим состоянием больных позволяет рассматривать терапию клозапином как более безопасную. Обязательное динамическое исследование клинического анализа крови позволило снизить риск развития агранулоцитоза до 0,5% за счет отмены лечения на стадии лейкопении [American Psychiatric Association, 2004]. Некоторые авторы отмечают, что его распространенность может быть еще более низкой — 0,25% [Carpenter W. et al., 2007]. Также интересно мнение некоторых гематологов о том, что в первые годы использования различных новых лекарственных средств риск развития агранулоцитоза, связываемого с их применением, часто преувеличивается, а длительный опыт терапии иногда указывает на значительно более низкую частоту этого осложнения [Козинец Г.И. и соавт., 1997]. По данным Шмуклера А.Б. (1998) в РФ в период с 1993 по 1998 гг. серьезных гематологических осложнений при лечении клозапином не наблюдалось. Возможность развития агранулоцитоза отмечена не только при терапии клозапином, но и при лечении некоторыми традиционными антипсихотическими средствами, например хлорпромазином, промазином или хлорпротиксеном [Авруцкий Г.Я. и соавт., 1988; Kaplan H.I. et al., 1994; Janicak P. et al., 1999; American Psychiatric Association, 2004; Falkai P. et al., 2005, 2006; Baldessarini R. et al., 2006]. При их применении его риск составляет около 0,3%. Интересно, что примерно у 2,7–10% больных, принимающих клозапин, наблюдается развитие доброкачественной, часто транзиторной лейкопении, не переходящей в агранулоцитоз и не представляющей опасности для здоровья больного.

Механизм развития агранулоцитоза при приеме клозапина связан с его токсическим влиянием на систему кроветворения, проявляющимся угнетениием синтеза нуклеиновых кислот в клетках костного мозга [Flanagan R.J. et al., 2008]. С этим же механизмом связывается возникновение агранулоцитоза при применении некоторых типичных (промазин, хлорпромазин) [Козинец Г.И., 1997; Stephan F. et al., 2009] и атипичных антипсихотических средств (оланзапин) [Flanagan R.J. et al., 2008]. В очень редких случаях нельзя полностью исключить и другой механизм развития агранулоцитоза — острую реакцию гиперчувствительности в виде быстрой деструкции нейтрофилов в кровяном русле, связанной с иммунологическими нарушениями. Считается, что развитие агранулоцитоза при приеме клозапина обычно происходит при наличии определенной предрасположенности [Козинец Г.И., 1997], например у больных с низким пролиферативным потенциалом костного мозга. Риск агранулоцитоза наиболее высок у больных некоторых этнических групп — азиатов, евреев-

ашкинази. Токсическому воздействию нейролептиков на костный мозг более подвержены молодые женщины и пожилые больные. На высокую роль предрасположенности к развитию нейтропении и агранулоцитоза при приеме клозапина указывают данные некоторых генетических исследований [Dettling M. et al., 2000; Mosyagin I. et al., 2005; Sayin A. et al., 2006].

Несмотря на то что связь между приемом клозапина и развитием агранулоцитоза установлена, нельзя исключить возможность определенной погрешности данных о распространенности этого осложнения. Поскольку агранулоцитоз развивается довольно редко, точно оценить его риск можно только при проведении проспективных популяционных исследований. Эта проблема отчасти была решена при помощи создания специальных баз данных пациентов, принимающих клозапин, и утверждения стандартов динамического исследования клинического анализа крови. Однако такие наблюдения не являются строго спланированными, методика их проведения сопряжена с вероятностью ошибки из-за влияния сопутствующих факторов. Например, известно, что лейкопения и агранулоцитоз могут развиваться вследствие повышенной индивидуальной чувствительности больных к большой группе лекарственных средств (табл. 1.4).

Случаи снижения количества лейкоцитов вплоть до агранулоцитоза описаны при терапии практически всеми психотропными препаратами, часто используемыми при лечении шизофрении [Авруцкий Г.Я. и соавт., 1988; Kaplan H.I. et al., 1994; Janicak P. et al., 1999; Duggal H.S. et al., 2005; Flanagan R.J. et al., 2008]. Развитие нейтропении и агранулоцитоза также может наблюдаться при приеме лекарственных средств, используемых для лечения сопутствующих соматических заболеваний [Бриллиант М.Д. и соавт., 1979; Алмазов В.А. и соавт., 1981; Козинец Г.И., 1997; Кравченко С.К., 2005; Wood M. et al., 1997; Andersohn F. et al., 2007]. Таким образом, существует вероятность того, что некоторые случаи агранулоцитоза, приписываемые клозапину, могут быть связаны с приемом больными шизофренией других лекарств, часто используемых в клинической практике, или суммацией токсического воздействия на костный мозг клозапина и этих средств. На практике оценить роль сопутствующих факторов в развитии агранулоцитоза у больных, принимающих клозапин, довольно сложно, поскольку такая связь, как правило, устанавливается только ретроспективно. Показательны примеры развития нейтропении у больных, которым после длительного лечения клозапином были дополнительно назначены типичные и атипичные нейролептики [Sénéchal A. et al., 2002], антибактериальные средства [Usiskin S. et al., 2000; Henderson D.C. et al., 2001]. Отмена «дополнительной» терапии при продолжении приема клозапина в описанных случаях привела к нормализации показателей клинического анализа крови.

Таблица 1.4

Некоторые лекарственные средства, при приеме которых описаны случаи развития нейтропении или агранулоцитоза вследствие повышенной индивидуальной чувствительности

Психотропные средства	Типичные нейролептики	хлорпромазин, промазин, хлорпротиксен, флуфеназин, прохлорперазин, тиоридазин, галоперидол
	Атипичные нейролептики	оланзапин[1], рисперидон, кветиапин, зипрасидон
	Нормотимики-антиконвульсанты	карбамазепин, вальпроаты
	Трициклические и некоторые другие антидепрессанты	амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, миртазапин
	Транквилизаторы	диазепам, хлордиазепоксид
Лекарственные средства, используемые для лечения соматических заболеваний	Антибактериальные	цефалоспорины, тетрациклины, макролиды, хлорамфеникол, пенициллин G, линкомицин, сульфаниламиды, нитрофураны, ко-тримоксазол, изониазид, рифампицин, метронидазол
	Нестероидные противовоспалительные	аминофеназон, ибупрофен, индометацин, парацетамол, метамизол, ацетилсалициловая кислота
	Антигипертензивные	каптоприл
	Мочегонные	ацетазоламид
	Анестетики	прокаинамид
	Блокаторы H_2-рецепторов	циметидин, ранитидин

Примечание:

1 — по мнению некоторых авторов оланзапин занимает третье место по частоте развития нейтропении среди всех антипсихотических средств [Duggal H.S. et al., 2005].

В целом эпидемиологические исследования указывают, что использование клозапина не повышает риск смертельного исхода, а значительно снижает его, в первую очередь за счет уменьшения вероятности суицида. Среди причин смерти пациентов, принимающих клозапин, преобладает тромбоэмболия легочной артерии и дыхательная недостаточность [Walker A.M. et al., 1997]. В заключение важно отме-

тить, что применение других антипсихотических средств также может сопровождаться развитием смертельно опасных осложнений (табл. 1.5). Например, традиционные нейролептики в 0,5–1% случаев вызывают развитие злокачественного нейролептического синдрома, а применение атипичных средств нового поколения повышает риск смерти от острой и хронической сердечно-сосудистой патологии. Поэтому необходимо проведение повторной оценки значения риска агранулоцитоза для ограничения широкого использования клозапина.

Таблица 1.5

Частота некоторых смертельно опасных осложнений, развивающихся при применении клозапина и традиционных нейролептиков

	Клозапин	**Типичные нейролептики**
Агранулоцитоз	0,25—0,5% [American Psychiatric Association, 2004; Carpenter W.T. et al., 2006]	0,3%[1] [Авруцкий Г.Я. и соавт., 1988; Baldessarini R.J. et al., 2006; Janicak P.G. et al., 1999]
Злокачественный нейролептический синдром	единичные наблюдения [Малин Д.И. и соавт., 2000]	0,5%—1%[2,3] [Kaplan H.I. et al., 1994]

Примечание:

1 — особенно хлорпромазин, промазин, хлорпротиксен;

2 — особенно высокопотентные средства;

3 — по различным оценкам частота злокачественного нейролептического синдрома при применении традиционных нейролептиков колеблется от 0,02% до 3,23% [Малин Д.И. и соавт., 2000].

Основным методом предотвращения агранулоцитоза, связанного с приемом клозапина, является динамическое исследование клинического анализа крови с подсчетом лейкоцитарной формулы. Поскольку риск агранулоцитоза наиболее высок в первые полгода терапии, в этот период клинический анализ крови рекомендуется исследовать каждые две недели, а затем — хотя бы раз в месяц. Особенно тщательное внимание динамическому обследованию должно уделяться при назначении клозапина больным, относящимся к этническим и возрастным группам риска. Подъем температуры тела, развитие общих инфекций или местного воспалительного процесса указывают на необходимость внеочередного тщательного обследования. При снижении количества лейкоцитов менее 3×10^9 и нейтрофилов менее $1{,}5\times10^9$ в 1 л прием клозапина должен быть прекращен. При выраженной лейкопении и при агранулоцитозе необходима консультация гематолога для определения дальнейшей терапевтической тактики и изолирование больного для предотвраще-

ния инфекционных осложнений. Особого внимания заслуживает вопрос безопасности «смены» нейролептика у таких больных. Описаны случаи, при которых отмена клозапина и назначение оланзапина не приводили к увеличению количества лейкоцитов, вероятно, из-за перекрестной повышенной чувствительности больных к этим нейролептикам [Flynn S.W. et al., 1997; Sayin A. et al., 2006; Jagadheesan K. et al., 2007]. Поэтому выбор новой схемы лечения должен проводиться с особой осторожностью. Предпочтение в этих случаях рекомендуется отдавать антипсихотическим средствам с наименьшим риском токсического воздействия на костный мозг. Специальная лекарственная терапия, направленная на профилактику агранулоцитоза, вызванного приемом клозапинам, в условиях обычной клинической практики вряд ли найдет применение. Однако в этой области проводятся специальные исследования. Изучается возможность назначения больным с развившейся нейтропенией гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (филграстим) при одновременном продолжении приема клозапина [Hägg S. et al., 2003; Majczenko T.G. et al., 2008; Joffe G. et al., 2009]. Также есть сообщения, что у таких больных количество лейкоцитов может увеличиваться при комбинации клозапина с препаратами лития [Esop R., 2005].

Считается, что в очень редких случаях прием клозапина приводит к развитию миокардита и кардиомиопатии [Killian J. et al., 1999; Warner B. et al., 2000; La Grenade L. et al., 2001; Varambally S. et al., 2007]. Это осложнение встречается у 0,01–0,2% больных и, по-видимому, связано с аллергической реакцией, на что указывает сопутствующая эозинофилия и эозинофильная инфильтрация миокарда. Миокардит обычно развивается в первые полгода приема клозапина и в большинстве недиагностированных случаев осложняется дилятационной кардиомиопатией. Однако связь между приемом клозапина и развитием миокардита пока нельзя считать доказанной.

При приеме клозапина описаны единичные случаи гепатотоксичности [Luo D. et al., 2007]. Однако развитие лекарственного гепатита также возможно при приеме других атипичных нейролептиков, например оланзапина [Ozcanli T. et al., 2006] и рисперидона [Radzik J. et al., 2005].

* * *

Данные литературы свидетельствуют о важности дальнейшего изучения переносимости терапии атипичными нейролептиками. Еще более важным представляется изучение ее безопасности. Большой интерес и практическое значение представляет определение роли этих факторов в ограничении возможности проведения эффективного лечения шизофрении. Для предложения и разработки диффе-

ренцированного применения психофармакотерапии необходимо проведение сопоставления этого показателя при применении различных атипичных антипсихотических средств.

1.3. Роль терапевтического сотрудничества в эффективности лечебного процесса и современные методы оптимизации терапевтического поведения больных

Эффективность нейролептиков при лечении шизофрении не вызывает сомнений, однако в большинстве случаев, несмотря на проводимую терапию, болезнь прогрессирует. Причиной этому может быть первичная или вторичная резистентность к антипсихотическим средствам (прогнозируемая плохая курабельность, прогнозируемая недостаточная курабельность) [Недува А.А., 1986; Смулевич А.Б., 1987; Авруцкий Г.Я. и соавт., 1988; Морозова М.А., 2002; Мосолов С.Н., 2002; Малин Д.И., 2003]. В этих случаях мощность современной антипсихотической терапии недостаточна для эффективного влияния на проявления болезни. У некоторых больных эффективность лечения снижается из-за его непереносимости, ограничивающей врача в возможности проведения адекватной терапии (отрицательная резистентность) [Малин Д.И., 2000; 2003; Мосолов С.Н., 2002]. Наконец, во многих случаях **прогрессирование заболевания связано с несоблюдением больными медицинских рекомендаций**.

Традиционно за рубежом правильность соблюдения больным рекомендаций врача обозначается термином «комплаенс» («compliance with medication»; англ. «compliance» — уступчивость, податливость). Это понятие описывает поведение больного в отношении всего спектра медицинских назначений: правильность приема лекарств, точность выполнения нелекарственных процедур, следование диете, ограничение вредных привычек, формирование здорового образа жизни. Однако чаще всего под комплаенсом понимают соблюдение больным режима лекарственной терапии. Считается, что значение, которое вкладывается в термин «комплаенс», наделено оттенком патернализма. Поэтому для описания терапевтического поведения больных было предложено использовать другие понятия, подчеркивающие необходимость уважения точки зрения больного в отношении возможных методов лечения, формирования партнерских отношений между врачом и пациентом, совместного определения тактики терапии. Предлагается использовать термины «терапевтический альянс» (англ. «therapeutic alliance»), «согласие с медицинскими рекомендациями» (англ. «concordance»), «приверженность терапии» (англ. «adherence to medication»). В современных отечественных исследованиях обычно применяются перечисленные выше англицизмы. Для обозначения

правильности соблюдения больным рекомендаций врача автор настоящей работы предлагает использовать термин «**терапевтическое сотрудничество**». Это связано со стремлением автора найти аналог понятию (англицизму) «комплаенс» в русском языке. Содержание же предложенного термина вполне охватывает весь спектр взаимодействия больного и врача и отражает принцип партнерства. Термином «терапевтическое сотрудничество» автор настоящей работы будет пользоваться в дальнейшем.

Вопросу **распространенности нонкомплаенса** у больных шизофренией посвящены многие исследования. По различным оценкам режим терапии нарушают от 10% до 90% больных [Авруцкий Г.Я. и соавт., 1988; Прощенко И.В., 2008; Cramer J.A. et al., 1998; Sair A. et al., 1998: Lacro J.P. et al., 2002]. Обобщение оценок частоты нонкомплаенса показывает, что в среднем медицинские рекомендации не соблюдают около половины пациентов [Авруцкий Г.Я. и соавт., 1988; Cramer J.A. et al., 1998; Lacro J.P. et al., 2002]. Безусловно, часть больных нарушают режим терапии еще в стационаре, но проблема отсутствия терапевтического сотрудничества наиболее остра при амбулаторной помощи, во время которой контроль над приемом лекарств переходит от врачей и медицинского персонала к больным и их родственникам и, таким образом, ослабевает. Нарушение терапевтического сотрудничества возможно на различных этапах амбулаторной терапии, но чаще всего больные отказываются от продолжения общения с психиатром и приема лекарств непосредственно после выписки из стационара или в течение первых месяцев амбулаторного наблюдения [Bebbington P.E., 1995; Sair A. et al., 1998].

Нарушение больными режима нейролептической терапии коррелирует с высоким риском развития повторных обострений эндогенного процесса и «нарастанием» хронической психопатологической симптоматики [Долгов С.А., 1995; Юриков А.С., 2000; Davis J. et al., 1994; Kissling W., 1994; Gilbert P.L. et Al., 1995; Fenton W.S. et al., 1997; Schooler N.R. et al., 1997; Sun S. et al., 2007]. Прогрессирование болезни, в свою очередь, снижает эффективность лечения из-за формирования устойчивых к терапии симптомокомплексов, например хронического бреда, нарушений стройности мышления, эмоционально-волевых изменений личности. Эти расстройства, проявляющиеся отсутствием критики, негативизмом или безынициативностью, в еще большей степени способствуют нарушению больными медицинских рекомендаций. При стойком несоблюдении режима нейролептической терапии прогноз ухудшается еще и потому, что у врачей создается впечатление «бесперспективности» пациентов, снижается качество оказания медицинской помощи. В этом смысле интересно мнение Müller M. и соавт. (1967). Оно прямо не относится к нейролептической терапии, т.к. было высказано в период ее зачатия, и тем более к вопросу соблюде-

ния больными ее режима, но, на наш взгляд очень приемлемо в данном случае. Позволим его процитировать. Если терапевт «не убежден в возможности успеха, вся его терапия будет малоэффективной, трудности будут пугать его, он преждевременно прекратит лечение и, следовательно, придет к худшим результатам, чем другие».

Факт нарушения режима терапии в условиях практической медицины выявить не всегда легко. Лишь в части случаев об этом можно узнать от самих пациентов или их родственников. Часто больные психическими расстройствами стараются скрыть несоблюдение рекомендаций врача, а их родственники не всегда внимательны к этой проблеме. Как правило, опытный психиатр может заподозрить нарушение пациентом режима терапии по особенностям его психического состояния (отсутствие критики, негативизм и т.д.). Об этом может свидетельствовать отсутствие положительной динамики или ухудшение состояния больного, несмотря на проведение адекватного лечения. Регулярные пропуски очередных визитов пациента к врачу также обычно означают, что он не соблюдает режим приема лекарств [Mitchell A.J. et al., 2007]. В России пока малодоступны дорогостоящие **методы оценки терапевтического сотрудничества**, которые иногда используются за рубежом в научных исследованиях или в практической медицине для точного определения причины низкой индивидуальной эффективности лечения у малокурабельных больных. К ним относятся:

- — определение концентрации нейролептиков и их метаболитов в биологических жидкостях;
- — мониторинг частоты открывания больным пузырька с лекарством при помощи электронного микропроцессора, вмонтированного в его крышку;
- — подсчет «неизрасходованных» пациентом таблеток;
- — учет повторно выписанных рецептов.

Для выявления нонкомплаенса и оценки настроенности больного на лечение также предложено применять специальные опросники и шкалы:

- — Drug Attitudes Inventory (DAI-30, DAI-10) [Hogan T.P. et al., 1983];
- — Rating of Medication Influences Scale (ROMI) [Weiden P. et al., 1994];
- — Attitudes Towards Neuroleptic Treatment Questionnaire (ANT) [Kampman O. et al., 2000];
- — Medication Adherence Rating Scale (MARS) [Thompson K. et al., 2000];
- — Morisky self-report Scale [Morisky D.E. et al., 1986].

В нашей стране они пока не нашли широкого применения. Однако в России сотрудниками НИПНИ им. В.М. Бехтерева недавно была разработана собственная Шкала медикаментозного комплаенса [Лутова Н.Б. и соавт., 2007, 2008].

Необходимо отметить, что все перечисленные методы недостаточно точны и надежны. Каждый из них имеет определенные недостатки. Поэтому предполагается, что оценка комплаенса одновременно несколькими методиками повышает валидность результатов [Osterberg L. et al., 2005].

Для прогнозирования терапевтического поведения больных шизофренией и своевременного включения в лечебную программу методик, направленных на его оптимизацию, важны **знания о предикторах нонкомплаенса**. Этой проблеме был посвящен ряд исследований. Изучалась взаимосвязь терапевтического поведения с различными демографическими, клиническими, терапевтическими, социальными и семейными факторами. Однако согласие об их роли в формировании терапевтического поведения до сих пор не достигнуто [Medication management approaches in psychiatry, 2003]. Доказано, что предикторами нонкомплаенса у больных шизофренией является отсутствие терапевтического сотрудничества в анамнезе и сопутствующее злоупотребление психоактивными веществами [Medication management approaches in psychiatry, 2003; Ascher-Svanum H. et al., 2006]. Однако такая корреляция является сугубо статистической и не раскрывает причины и механизмы формирования различных моделей терапевтического поведения. Представления о значении других факторов противоречивы. Например, получены противоположные данные о роли тяжести психического состояния больных, вариантов течения шизофрении, длительности заболевания [Agarwal M.R. et al., 1998; Olfson M. et al., 2000; Kamali M. et al., 2001; Tattan T.M. et al., 2001; Kampman O. et al., 2002; Hui C. et al., 2006]. Нет согласия даже в оценке значения критики больных к своему состоянию или сознания болезни [Buchanan A., 1992; MacPherson R. et al., 1996; Kamali M. et al., 2001]. Показано, что отсутствие терапевтического сотрудничества может быть связано с плохой переносимостью лечения [Авруцкий Г.Я. и соавт., 1974; Аведисова А.С. и соавт., 2005; Olfson M. et al., 2000; Perkins D.O., 2002]. Однако и такая точка зрения разделяется не всеми авторами [Незнанов Н.Г. и соавт., 2004; Fleischhacker W.W. et al., 1994]. Неясно, различается ли терапевтическое поведение больных, принимающих типичные и атипичные нейролептики [Olfson M. et al., 2000; Rosenheck R. et al., 2000; Loffler W. et al., 2003; Diaz E. et al., 2004; Rittmannsberger H. et al., 2004; Hui C. et al., 2006]. Широко обсуждается роль микросоциальных, особенно семейных факторов и культуральных особенностей [Olfson M. et al., 2000; Coldham E.L., 2002; Lacro J.P. et al., 2002]. До сих пор не решен вопрос, какие факторы играют главную, а какие второстепенную роль в формировании терапевтического сотрудничества.

Можно выделить несколько причин отсутствия четких доказательств роли различных факторов в формировании различных моделей терапевтического поведения больных шизофренией:

1) отсутствие общепринятых критериев понятий «комплаенс» и «нонкомплаенс»;
2) неоднородность изученных выборок больных в различных исследованиях;
3) сложность выявления нонкомплаенса и отсутствие «золотого стандарта» оценки терапевтического поведения;
4) преобладание исследований с ретроспективной оценкой связи нонкомплаенса с предполагаемыми факторами риска;
5) немногочисленность и небольшая длительность проспективных исследований при динамичности терапевтического поведения и изменчивости факторов риска нонкомплаенса.

Несмотря на существующие разногласия в вопросе значения различных факторов для формирования терапевтического сотрудничества, в настоящее время активно ведется поиск методов, направленных на его оптимизацию. Предложены различные подходы, основанные на специальных методиках психофармакотерапии, психотерапии, социального воздействия и улучшения организации медицинской помощи.

Одним из первых шагов на пути к улучшению терапевтического сотрудничества у больных шизофренией стало создание инъекционных **пролонгированных форм антипсихотических средств**. Первоначально результаты многих исследований свидетельствовали, что при их применении удается обеспечить более правильное соблюдение режима терапии и сократить количество обострений по сравнению с приемом нейролептиков per os [Вовин Р.Я. и соавт., 1977; Гамбург А.Л. и соавт., 1980; Авруцкий Г.Я. и соавт., 1988; Пантелеева Г.П. и соавт., 1992; Вильянов В.Б., 1998; Тиганов А.С., 1994; Davis J.M. et al., 1994; Kamali M. et al., 2001; Love R.S., 2002; Hosalli P. et al., 2007]. Однако проведенные в дальнейшем метаанализы исследований частоты нонкомплаенса у больных, получающих пероральную терапию и депо-нейролептики, не выявили различий между этими группами [David A. et al., 2001]. Авторы высказывают мнение, что частые отказы больных от лечения средствами пролонгированного действия связаны с их худшей переносимостью. Одновременно систематизация данных разрозненных рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность обоих вариантов лечения, показала, что частота обострений шизофрении при пероральной и пролонгированной терапии сопоставима [Adams C.E. et al., 2001; Quraishi S. et al., 2001; Dinesh M. et al., 2004; Abhijnhan A. et al., 2007; Hossalli P. et al., 2007]. Однако нельзя исключить, что отсутствие таких различий может быть связано со строгим контролем приема лекарств при проведении строго спланированных клинических исследований. Длительные динамические наблюдения свидетельствуют, что депо-нейролептики эффективнее пероральных средств лишь в первые месяцы их применения. В дальнейшем

эффективность лечебного процесса снижается — возрастает число больных, отказавшихся от терапии, увеличивается количество рецидивов [Conley R.R. et al., 1991; Johnson D., 1991; Weiden P. et al., 1995].

Назначение депо-нейролептиков само по себе, видимо, не повышает готовность больных лечиться. Такая терапия наиболее успешна при уже сформированном терапевтическом сотрудничестве из-за удобства ее приема [Walburn J. et al., 2001]. В остальных случаях правильность соблюдения лечения зависит от активности патронирования больного медицинскими работниками и участия в лечебном процессе его родных. Улучшению терапевтического сотрудничества в большей степени может способствовать одновременное использование пролонгированной нейролептической терапии и других методов, повышающих готовность больных к лечению.

Безусловное преимущество применения депо-нейролептиков заключается в простоте контроля над соблюдением режима терапии и возможности быстрого выявления нонкомплаенса. Пропуск очередной инъекции с высокой вероятностью свидетельствует о нежелании больного принимать лечение. Таким образом, повышается возможность своевременного проведения активных мероприятий, направленных на возвращение пациента в терапевтическую программу. Напротив, при пероральной терапии выявить нонкомплаенс сложнее и его коррекция часто осуществляется с опозданием.

К недостаткам применения депо-нейролептиков относится отсутствие пролонгированных форм многих пероральных средств, которые могут быть более эффективными у ряда больных. В настоящее время в России зарегистрированы лишь пролонгированные формы галоперидола, флуфеназина, зуклопентиксола, флупентиксола и рисперидона. За рубежом таких нейролептиков больше. Используются пролонгированные формы перфеназина, пипотиазина, бромперидола, оксипротепина, флушпирилена и пенфлюридола. Вторым важным ограничением применения депо-нейролептиков является необходимость длительного подбора их дозы и кратности введения из-за индивидуальных особенностей всасывания и метаболизма, неравномерного высвобождения активных компонентов [Remington G.J. et al., 2001; Altamura A. et al., 2003].

Для достижения комплаенса при лечении шизофрении, а вернее для удобства контроля над приемом больными антипсихотических средств, предложено использовать их **специальные пероральные формы**. С этой целью применяются растворы атипичных и типичных нейролептиков (рисперидон, галоперидол, перициазин — зарегистрированы в России; амисульприд, сульпирид, клозапин, зуклопентиксол, флупентиксол, левомепромазин, флуфеназин, хлорпромазин, перфеназин, тиоридазин, трифлуоперазин — используются за рубежом). Созданы быстрорастворимые таблетки оланзапина («Зипрекса Зидис»), таблетки рисперидона для рассасывания («Рисполепт

Квиклет»), сублингвальные таблетки азенапина («Saphris»[1]). Эти лекарственные формы удобны для использования при отказе больных от лечения. Клинические исследования демонстрируют, что при их применении удается достичь более правильного выполнения режима терапии [Иванов С.В., 2008; Kinon B. et al., 2003; Markowitz J.S. et al., 2006; Normann C. et al., 2006]. Однако такая методика по сути не улучшает терапевтическое сотрудничество, а лишь упрощает контроль над соблюдением режима лечения. Использование растворов для перорального приема и специальных таблетированных форм наиболее оправдано при необходимости проведения непрерывной терапии у больных, отказывающихся от лечения (острые приступы, обострения, безремиссионное течение шизофрении).

Для улучшения комплаенса больных шизофренией предлагается использовать метод **упрощения режима пероральной нейролептической терапии**. Это может достигаться назначением «обычного» лечения с небольшой кратностью приема или применением пероральных средств длительного действия (палиперидон, пимозид, пенфлюридол). Показано, что при небольшой кратности приема терапии больные лучше соблюдают ее режим [Claxton A.J. et al., 2001; Diaz E. et al., 2004]. Наиболее показательны результаты исследований, в которых сравнивались группы пациентов, принимающих нейролептики однократно и несколько раз в день [Лутова Н.Б. и соавт., 2005; Морозова М.А. и соавт., 2007; Mortimer A., 1997; Oehl M. et al., 2000; Claxton A.J. et al., 2001; Vergouwen A.C. et al., 2003]. Однако с этим мнением соглашаются не все авторы. Есть сообщения, что у некоторых пациентов слишком простая схема терапии может способствовать разрушению терапевтического сотрудничества [Аведисова А.С. и соавт., 2005].

Упрощение лекарственного режима обычно полезно лишь у больных, согласных лечиться благодаря снижению частоты случайных пропусков приема препарата, связанных, например, с забывчивостью. Понятно, что такая группа пациентов сравнительно немногочисленна и представлена в основном случаями сохранной критики или сознания болезни. Простая схема лечения вряд ли может способствовать улучшению терапевтического сотрудничества у больных с выраженной психопатологической симптоматикой, хотя в этом случае она позволяет упростить контроль над соблюдением режима лечения. В ряде случаев назначение терапии с небольшой кратностью приема может быть неприемлемо из-за ее недостаточной эффективности.

Для формирования терапевтического сотрудничества у больных шизофренией важно **улучшить переносимость лечения**. Показано, что при отсутствии побочных эффектов настроенность больных на

[1] Зарегистрирован в США в 2009 г. В России для применения пока не доступен.

продолжение терапии выше, чем в случае ее плохой переносимости. Причем важную роль играет не просто непереносимость терапии, а субъективное страдание пациента от побочных эффектов [Мосолов С.Н., 2002; Бурковский Г.В. и соавт., 2004; Аведисова А.С. и соавт., 2005; Бугрова Е.И., 2007; Fenton W.S. et al., 1997]. Многие нежелательные явления тяжело воспринимаются больными, ухудшают качество жизни [Бурковский Г.В. и соавт., 2004], приводят к стигматизации и, как следствие, к отказу от лечения. К побочным эффектам, вызывающим наибольший субъективный дискомфорт, большинство авторов относят неврологические расстройства, сонливость, повышение массы тела и сексуальные нарушения [Данилов Д.С., 2005; Mortimer A., 1997; Perkins D.O., 2002]. Предотвращение нонкомплаенса, связанного с плохой переносимостью нейролептиков, должно быть основано на предупреждении, раннем выявлении и своевременной коррекции побочных эффектов при строго индивидуальном подходе к лечению.

Важную роль в формировании терапевтического сотрудничества при лечении шизофрении играют **психотерапевтические подходы**. В этом смысле большое значение имеет установление **доверия больного к врачу**, обозначаемое в последнее время некоторыми авторами термином «терапевтический альянс» [Frank A. et al., 1990]. Роль доверительных отношений в процессе амбулаторного лечения освещалась еще до внедрения в клиническую практику антипсихотических препаратов и в первые годы их применения [Конторум С.И., 1935; Зеневич Г.В., 1964]. На большое значение контакта врача и больного шизофренией, даже в период острого состояния при отсутствии критики, указывали Завилянский И.Я. (1964), Лебединский М.С. (1971), Смулевич А.Б. (1987). В последнее время из-за акцента на биологических методах терапии шизофрении и специальных методиках оптимизации комплаенса внимание к этому вопросу снизилось.

Установление доверительных отношений между больным и врачом является сложной психотерапевтической задачей. Она решается постепенно в процессе общения во время регулярных осмотров при стационарном и дальнейшем амбулаторном наблюдении. Наибольшее доверие формируется при проявлении врачом искренней заинтересованности различными сферами жизни пациента, оказании ему не только медицинской помощи, но и психологической поддержки, поддержании своими действиями в больном положительного образа врача как профессионала высокого уровня [Oehl M. et al., 2000; Lacro J.P. et al., 2002; Nosé M. et al., 2003]. При доверии больного к врачу его легче убедить в необходимости приема лекарств. Во многих исследованиях было показано, что в случае формирования доверительных отношений пациенты более правильно принимают назначенное лечение [Frank A.F. et al., 1990; Sair A. et al., 1998; Oehl M. et al., 2000; Lacro J.P. et al., 2002; Misdrani D. et al., 2002; Nosé M. et al., 2003]. Комплаенс

у таких больных может сохраняться длительное время [Corrigan P.W. et al., 1990; Bebbington P.E., 1995]. Иногда этого удается добиться даже при выраженной психопатологической симптоматике! Значение доверительных отношений трудно переоценить в связи с предпочтительностью добровольного принятия пациентом психиатрической помощи. Можно предположить, что если больной, несмотря на доверительные отношения с врачом, все-таки отказался от приема лекарств, то в дальнейшем при развитии обострения заболевания уговорить больного лечиться и начать купирующую терапию будет легче (при условии участия в этом процессе врача, проводившего лечение ранее). Безусловна трудоемкость метода формирования доверительных отношений, достижимых только при условии длительного наблюдения и тщательного индивидуального подхода к лечению [Зеневич Г.В., 1964; Witheridge T.F., 1991; Muijen M., 1994].

Для улучшения терапевтического сотрудничества у больных шизофренией используются **психообразовательные программы**. Они основаны на предоставлении больным информации о симптомах заболевания, его причинах, последствиях, вариантах лечения, результатах терапии, их обучении распознаванию ухудшения состояния и побочных эффектов нейролептиков [Семенова Н.Д. и соавт., 1998; Сторожакова Я.А. и соавт., 2000; Еричев А.Н., 2007]. Подобные «школы» проводятся и с родственниками больных. Изучение эффективности этой методики показало, что психиатрическое просвещение повышает готовность больных шизофренией к приему терапии [Сальникова Л.И. и соавт., 2002; Бурыгина Л.А. и соавт., 2007; Еричев А.Н., 2007; Hornung W. et al, 1998; Sair A. et al., 1998; Dolder C.R. et al., 2003; Nosé M. et al., 2003; Pitschel-Walz G. et al., 2006]. Считается, что это связано с улучшением понимания пациентом болезненности своего состояния, установлением контакта с врачом и формированием мотивации к обращению за помощью в случае появления сомнений в необходимости продолжения терапии, а не в самостоятельном отказе от нее. В то же время некоторые авторы ставят эффективность психообразования как самостоятельного метода под сомнение или признают его применение наименее полезным [Незнанов Н.Г. с соавт., 2004; Azrin N. et al., 1998; Medication management approaches in psychiatry, 2003; Lincoln T. et al., 2007]. В ряде систематических обзоров показана противоречивость результатов краткосрочных и долговременных рандомизированных исследований, направленных на изучение эффективности психообразовательных методик [Pekkala E. et al., 2001]. Указывается, что эффективность психообразования повышается при его сочетании с другими подходами [Pekkala E. et al., 2002; Zygmunt A. et al., 2002]. Вероятно, проведение психиатрического просвещения наиболее оправдано у больных с ремиссиями высокого качества или при процессуальной симптоматике пограничного круга.

Для улучшения терапевтического сотрудничества у больных шизофренией предложен метод **поведенческой терапии**. Он основан на использовании различных напоминаний о приеме лекарств и применении удобных способов их приема. Пациентам предлагается пользоваться размеченными контейнерами для таблеток, звуковыми сигналами, сообщающими о времени их приема, специальными календарями. Неотъемлемой частью этой методики является включение лекарственного режима в жизненный стиль пациента. Результаты ряда исследований свидетельствуют, что применение поведенческой терапии способствует формированию комплаенса [Boczkowski J.A. et al., 1985; Azrin N. et al., 1998]. Этот подход позволяет улучшить терапевтическое сотрудничество в большей степени, чем образовательные программы [Boczkowski J.A. et al., 1985; Azrin N. et al., 1998]. Однако с позиции доказательной медицины его преимущества по сравнению с другими подходами пока остаются сомнительными. Необходимо отметить, что по сути поведенческий метод, как и ряд других перечисленных выше, не повышает готовность больного к лечению, а лишь может способствовать более правильному соблюдению режима терапии пациентами, согласными лечиться и принимающими нейролептики без принуждения.

В последнее время разрабатываются специальные методы психотерапии, направленные на оптимизацию терапевтического сотрудничества больных шизофренией. К ним относится **комплаенс-терапия**, основанная на мотивационном интервьюировании и когнитивных подходах. Ее задачи заключаются в достижении осознания больным, в т.ч. с выраженной психопатологической симптоматикой, болезненности своего состояния, его побуждению к участию в выборе стратегии лечения, определении больным приоритетных жизненных задач и выработки концепции о возможности их достижения с помощью приема лекарств [Kemp R. et al., 1996, 1998; Maneesakorn S. et al., 2007]. Терапия проводится в три этапа. На первом этапе врач обсуждает с больным историю заболевания, опыт лечения и его пользу в прошлом, что помогает осознать больному существующие психические проблемы. На втором этапе рассматриваются причины нежелания пациента принимать назначенное лечение, психотерапевт акцентирует внимание на преимуществах и недостатках лекарственной терапии. На заключительной стадии врач стремится к уменьшению стигматизации больного, сравнивая его состояние с хроническими соматическими заболеваниями, подчеркивает важность проведения амбулаторной терапии для поддержания устойчивости психического состояния и достижения тех жизненных приоритетов, которые пациент ставит перед собой. Справедливости ради необходимо отметить, что элементы комплаенс-терапии использовались еще до появления этого вида психотерапии как самостоятельного метода. Например, Карвасарский Б.Д. (1985)

отмечал необходимость достижения у больных шизофренией при помощи психотерапии «правильного представления о болезни и нарушениях поведения». Несколько рандомизированных контролируемых исследований показали эффективность комплаенс-терапии у больных с недостаточным терапевтическим сотрудничеством [Kemp R. et al., 1996, 1998]. Другие авторы ставят долгосрочную эффективность этого метода под сомнение, указывая на необходимость постоянных подкрепляющих сеансов [O'Donnell C. et al, 2003]. Обобщение данных различных исследований с позиции доказательной медицины свидетельствует об отсутствии неопровержимых данных об эффективности комплаенс-терапии [McIntosh A. et al., 2006]. Ее широкое использование ограничено необходимостью проведения специально подготовленными психотерапевтами. Поэтому рассматривается возможность обучения этой методике среднего медицинского персонала [Gray R. et al, 2004]. Иногда термином «комплаенс-терапия» обозначают широкий круг психотерапевтических мероприятий, направленных на формирование сотрудничества больного и врача [Бабин С.М., 2004].

Некоторые авторы для оптимизации терапевтического сотрудничества предлагают использовать **семейную психотерапию**. В контексте рассматриваемой проблемы ее задачи заключаются в проведении образовательных программ среди родственников больных, их обучении правильной тактике поведения в отношении душевнобольного, вовлечении родных в терапевтический процесс [Сторожакова Я.А. и соавт., 2000; Гурович И.Я. и соавт., 2004; Ландышев М.А., 2006; Liberman R.P., 1994; Sair A. et al., 1998; Schooler N.R., 2006]. Важной задачей семейного подхода является формирование у родственников мотивации к контролю над соблюдением больными режима приема лекарств и коррекции у них негативного отношения к лечению. При применении семейной психотерапии удается достичь более правильного соблюдения медицинских рекомендаций, что приводит к снижению частоты обострений заболевания [Ландышев М.А., 2006; Anderson C.M. et al., 1986; McFarlane W.R. et al., 1995; Pharoah F.M. et al., 2001, 2003; Ran M.S. et al., 2003]. Выполнение медицинских рекомендаций может улучшаться и благодаря большему доверию больного к родным, чем к врачу, но при условии поддержания ими позиции психиатра. С другой стороны, высказывается мнение, что данные об эффективности семейной терапии завышены в связи с преимущественной публикацией положительных результатов исследований и недостаточной строгостью их методики [Доказательная медицина, 2003]. В этом же издании указывается на кратковременную эффективность семейного подхода и ослабление эффекта с течением времени. Широкое внедрение семейной терапии ограничено ее трудоемкостью и сложностью вовлечения в программу родственников больных. Поэтому для проведения групповой семейной психотерапии предложено создавать

самостоятельные подразделения в структуре психиатрических учреждений [Ландышев М.А., 2006].

Большое внимание в формировании терапевтического сотрудничества у больных шизофренией уделяется не только индивидуально ориентированным методам, но и **улучшению организации психиатрической помощи**. Для достижения комплаенса важную роль играет **диспансерное наблюдение**, в задачи которого должно входить не только динамическое наблюдение за психическим состоянием больного и коррекция терапии, но и оценка терапевтического сотрудничества и применение методов его оптимизации. За рубежом созданы специальные программы активного ведения больных шизофренией в амбулаторных условиях, напоминающие отечественную модель диспансерной помощи, в которых участвует широкий круг медицинских и социальных работников при условии курирования каждой группой специалистов небольшого числа больных [Morrison D.P., 1996]. В случае потери контакта с пациентом проводится его активный поиск и усиление контроля над всем спектром медицинских рекомендаций. Показано, что больные, включенные в эту программу, лучше соблюдают режим терапии по сравнению со стандартным лечебным воздействием, как следствие, снижается частота повторных обострений [Morrison D.P., 1996]. Другие исследования демонстрируют большое значение активного патронирования больных на дому средним медицинским персоналом [Kampman O. et al., 2003]. Необходимо отметить, что активность медицинских работников играет важную роль в успешности любого метода оптимизации терапевтического сотрудничества и уже сама по себе имеет важное психотерапевтическое значение.

Среди других факторов, влияющих на терапевтическое сотрудничество, необходимо отметить простоту получения психиатрической помощи или ее **доступность**. Например, имеется в виду удаленность психиатрического учреждения от места жительства больного или время ожидания приема. Показано, что при оптимизации этих показателей сотрудничество больных с врачом улучшается, снижается частота отказов от лечения [Sair A. et al., 1998].

* * *

Представленные данные свидетельствуют о недостаточной изученности вопроса о значении различных факторов для формирования терапевтического поведения больных шизофренией. Полученные в настоящее время результаты крайне противоречивы. Одновременно спорной остается эффективность предложенных методов формирования и оптимизации терапевтического сотрудничества [Доказательная медицина, 2003]. Это связано с различиями методики проведенных исследований, конфликтом интересов и, возможно, с различной

эффективностью предложенных подходов у разных групп больных. Один и тот же метод коррекции комплаенса может быть эффективен у одних больных и бесполезен у других, поскольку терапевтическое сотрудничество зависит от целого комплекса взаимосвязанных факторов [Ташлыков В.А., 1984; Hollon S.D, 1995;.Carter S. et al., 2003]. Интересно, что эффективность различных методик достижения комплаенса остается спорной не только при лечении шизофрении и других психических расстройств, но и при терапии различных соматических заболеваний [Наумова Е.А. и соавт., 2006].

Дальнейшее изучение проблемы терапевтического сотрудничества при лечении больных шизофренией должно быть направлено на более точное определение роли различных факторов в его формировании. Чрезвычайно важна повторная оценка эффективности предложенных методов оптимизации терапевтического поведения у различных групп больных. Необходима разработка научно-обоснованного дифференцированного подхода применения методов формирования терапевтического сотрудничества, а в некоторых случаях их сочетания с учетом индивидуальных предикторов нонкомплаентного поведения.

1.4. Современные представления о дифференцированном выборе антипсихотических средств при лечении шизофрении

Долгое время среди психиатров преобладало мнение о различии спектра психотропной активности разных нейролептиков [Снежневский А.В., 1961; Авруцкий Г.Я. и соавт., 1974, 1988; Пантелеева Г.П., 1999; Мосолов С.Н., 1996, 2004]. Было показано, что они могут различаться по выраженности общего антипсихотического эффекта (высокопотентные и низкопотентные нейролептики), стимулирующего и первичного седативного эффектов (активирующие и седативные нейролептики), профилю селективного антипсихотического действия (нейролептики преимущественно с антигаллюцинаторной, антибредовой, антиманиакальной, антикататонической, антифобической и другими видами активности). Поэтому традиционно дифференцированный подход к лечению шизофрении основывался на **сопоставлении клинических особенностей состояния больного** (темп прогредиентности шизофрении, тип течения болезни, ведущий симптомокомплекс, длительность заболевания) **и профилей психотропной активности нейролептиков**. На этом основании были разработаны рекомендации дифференцированного применения различных традиционных антипсихотических средств, которые значительно упрощали выбор терапии в условиях клинической практики. Например, основными показаниями к назначению галоперидола и трифлуоперазина счи-

тались галлюцинаторно-бредовые состояния при шубообразной, рекуррентной и непрерывной параноидной шизофрении; тиопроперазина — кататоно-гебефренические расстройства при ее злокачественном течении; перициазина и тиоридазина — психопатоподобная симптоматика в рамках вялотекущей шизофрении, сульпирида и дикарбина — депрессивно-параноидные расстройства при периодической шизофрении, субдепрессия и апатия при ее вялом течении.

Однако представленный выше дифференцированный подход применения нейролептиков имел ряд серьезных недостатков. В нем должным образом не учитывались такие важные факторы, как **переносимость и безопасность терапии** или ее влияние на **терапевтическое сотрудничество**, которые могут в большой степени определять эффективность лечебного процесса. Изучение побочных эффектов ограничивалось в лучшем случае описательным сопоставлением их профилей для различных антипсихотических средств. Лишь немногие авторы указывали на важную роль переносимости терапии в успешности лечебного процесса. Например, Штернберг Э.Я. и соавт. (1981) особо подчеркивали, что при выборе психофармакотерапии шизофрении важно сопоставление ее пользы и вреда для состояния больного. Авторы считали нецелесообразным назначение мощных нейролептиков с плохой переносимостью больным пожилого возраста не только из-за риска для здоровья, но и из-за возможности ухудшения их психического состояния. К сходному выводу пришла Морозова В.Д. (1987) при изучении эффективности и переносимости терапии у больных шизофренией с сосудистой патологией. По мнению Бурлакова А.В. (2006), при шизофрении, коморбидной сердечно-сосудистой патологии, наиболее рационально назначение «щадящей» терапии — атипичных нейролептиков нового поколения. Сухарева Г.Е. (1974) и ряд других авторов лишь кратко останавливались на значении нежелательных явлений при психофармакотерапии для эффективности лечебного процесса. Интересны данные недавно предпринятой попытки анализа взаимоотношений между переносимостью и эффективностью нейролептической терапии [Чомский А.Н., 2008]. Хотя автором не было изучено значение побочных эффектов в ограничении возможности проведения эффективного лечения, было доказано наличие прямой корреляции между выраженностью побочных эффектов и тяжестью психопатологической симптоматики при применении атипичных нейролептиков. Вопрос правильности соблюдения больными медицинских назначений долгое время не рассматривался вовсе. Априорно предполагалось, что строгая организация психиатрической помощи, качественное диспансерное наблюдение, авторитарная позиция врача являются залогом правильного выполнения больными медицинских рекомендаций. В монографии Авруцкого Г.Я. и соавт. (1988) присутствует лишь краткое указание на то, что около половины больных на-

рушают режим приема антипсихотических средств. Интересно, что при отсутствии должного внимания к проблеме соблюдения больными медицинских рекомендаций многие авторы указывали на большое значение для эффективности терапии непрерывности ее проведения. Это, однако, выражалось лишь в рекомендации специалистам назначать систематическое, «постоянное» лечение без акцента внимания на возможности его обрыва самим больным.

В настоящее время **принципы дифференцированного подхода** к применению антипсихотических средств при лечении шизофрении продолжают **дополняться**. Большое внимание при выборе терапии предлагается уделять не только такому важному фактору, как эффективность нейролептиков, но и другим **клиническим** (переносимость терапии), **психологическим** (качество жизни, соблюдение режима приема лекарств, риск стигматизации), **социальным** (социальная адаптация и функционирование) и **фармако-экономическим характеристикам** (затраты на лечение) и **тщательному анализу их сочетания** в каждом отдельном случае. В последние годы количество исследований, направленных на изучение этих вопросов, значительно возросло [Аведисова А.С. и соавт., 2005; Гурович И.Я., 2005; Любов Е.Б. и соавт., 2005; Незнанов Н.Г. и соавт., 2006; Костерин Д.Н., 2007; Мосолов С.Н. и соавт., 2008; Белоусов Ю.Б. и соавт., 2009; Lieberman J. et al., 2005; McEvoy J. et al., 2006; Stroup T.S. et al., 2009]. Было показано, что негативное влияние терапии на эти показатели может значительно ухудшать эффективность лечебного вмешательства и, напротив, их оптимизация способствует повышению эффективности лечебного процесса. Например, субъективная тягостность лечения или изменение внешнего вида больного из-за развития побочных эффектов, низкая социальная адаптация из-за недостаточной эффективности терапии, экономические потери из-за высоких затрат на приобретение лекарств могут стать причиной отказа больных от приема антипсихотических средств и, таким образом, привести к неэффективности медицинского вмешательства. И напротив, улучшение социального функционирования, адаптация больных к повседневной жизни способствуют правильному выполнению медицинских рекомендаций, что в свою очередь приводит к повышению эффективности лечебного процесса. Результаты таких исследований должны стать основой для разработки новых принципов дифференцированного применения антипсихотических средств с учетом различных факторов, влияющих на эффективность лечебного вмешательства. Ниже приведены результаты некоторых отечественных исследований, посвященных комплексному изучению эффективности лечебного воздействия при терапии атипичными нейролептиками.

Любов Е.Б. и соавт. (2005) изучали соотношение «полезности» и «затрат» при длительной поддерживающей терапии «первого эпи-

зода» шизофрении кветиапином, рисперидоном и оланзапином. Длительность наблюдения составила 5 лет. Было показано, что «клиническая и экономическая» эффективность лечения может значительно снижаться из-за развития побочных эффектов. Авторы пришли к выводу, что «по изученным параметрам эффективности» исследуемые нейролептики располагаются следующим образом (в порядке ухудшения показателя): 1) безопасность и переносимость: кветиапин — оланзапин — рисперидон, 2) качество жизни: кветиапин — оланзапин — рисперидон, 3) суммарные медицинские затраты: рисперидон — кветиапин — оланзапин.

В исследовании Костерина Д.Н. (2007) предпринята попытка изучения влияния переносимости атипичных нейролептиков на эффективность лечения. Материал исследования составили 129 больных в период обострения шизофрении, которые были разделены на 4 группы (рисперидон, кветиапин, оланзапин, галоперидол). Выявлено значительное различие спектра побочных эффектов в обследованных группах. Автор пришел к выводу о большом значении переносимости терапии для формирования комплаенса больных. Ограничениями исследования были: описательный подход при оценке переносимости лечения, отсутствие анализа связи переносимости нейролептиков с эффективностью лечебного процесса, короткий период динамического наблюдения.

Лутова Н.Б. (2007) провела оценку эффективности, переносимости, социальной адаптации и субъективной удовлетворенности больных при лечении рисперидоном. Длительность наблюдения составила 8 недель. Показано, что терапия рисперидоном высокоэффективна и безопасна. Больные были удовлетворены назначенным лечением. Автор делает вывод, что такие результаты при кратковременном лечении являются залогом успешности длительного лечебного процесса.

Цель сравнительного исследования Мосолова С.Н. и соавт. (2008) заключалась в изучении влияния различных аспектов терапии на социальное функционирование больных шизофренией. Было обследовано 40 пациентов, которым назначалась терапия пролонгированной формой рисперидона или оланзапином. Длительность наблюдения составила 12 месяцев. Показано, что применение пролонгированной формы рисперидона (по сравнению с оланзапином) более эффективно, лучше переносится, что в результате приводит к более длительному соблюдению режима лечения и значительному улучшению социального функционирования.

Белоусов Ю.Б. и соавт. (2009) провели анализ соотношения показателей эффективности и стоимости терапии шизофрении рисперидоном и амисульпридом. Сравнение эффективности проводилось при помощи обобщения данных 13 систематических обзоров, включающих

в себя результаты различных рандомизированных контролируемых исследований. Экономические показатели рассчитывались авторами лично. Показано, что терапия амисульпридом более эффективна и менее затратна, чем лечение рисперидоном.

Большой интерес вызывает двойное слепое клиническое исследование эффективности различных антипсихотиков (CATIE — Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness), проведенное под контролем Национального института психического здоровья США. Его результаты выглядят довольно убедительными из-за независимости от фармацевтических компаний специалистов, проводивших его. В качестве комплексного показателя эффективности терапии, а точнее лечебного процесса (!), было выбрано «время до прекращения приема нейролептика». Учитывались различные причины «обрыва» терапии, в т.ч. низкая эффективность, плохая переносимость, решение больного.

На первом этапе исследования [Lieberman J. et al., 2005] было обследовано 1493 больных шизофренией более чем в 50 психиатрических учреждениях различного подчинения (университетские, муниципальные и частные клиники). Отличительной особенностью было расширение критериев включения и значительное сужение критериев исключения. Поэтому в изученную выборку вошли пациенты повседневной психиатрической практики, даже те, кто злоупотребляет психоактивными веществами, страдает сопутствующими заболеваниями или принимает дополнительные лекарства. Сравнивалась эффективность лечения оланзапином, кветиапином, рисперидоном, зипрасидоном и перфеназином. Наблюдение продолжалось 18 месяцев. Показано, что эффективность лечебного процесса (время до прекращения приема нейролептика) убывала в ряду: оланзапин — перфеназин, рисперидон — кветиапин, зипрасидон.

Больным, которые в ходе первого этапа прекратили лечение, была предоставлена возможность продолжить участие во второй открытой фазе исследования [McEvoy J. et al., 2006]. Было обследовано 99 больных, которые были рандомизированы на 4 группы. Они получали терапию клозапином, оланзапином, кветиапином или рисперидоном. Выявлено, что наибольшая эффективность лечебного процесса наблюдалась при приеме клозапина. При лечении другими нейролептиками прекращение их приема происходило значительно раньше.

Пациентам, прекратившим лечение в первой и второй фазах, было предложено принять участие в третьем открытом этапе [Stroup T.S. et al., 2009]. Обследовано 270 больных. При помощи врачей они должны были выбрать один из следующих нейролептиков: флуфеназин-деканоат, оланзапин, перфеназин, кветиапин, рисперидон, зипрасидон, арипипразол, клозапин или их комбинацию. Проводилась оцен-

ка выбора терапии больными. Показано, что лишь небольшая часть больных выбрала для лечения клозапин или флуфеназин-деканоат. Большинство больных предпочли лечение атипичными нейролептиками нового поколения.

Параллельно с основными этапами CATIE на материале обследованной выборки изучались некоторые другие вопросы. Например, был проведен анализ взаимосвязи цена — эффективность [Rosenheck R.A. et al., 2006]. Его результаты довольно примечательны. Определено, что этот показатель оптимален при терапии перфеназином, тогда как при применении других нейролептиков это соотношение не так идеально.

Одновременно с формулировкой новых принципов дифференцированного подхода применения различных нейролептиков большое распространение получила точка зрения о **равной эффективности всех антипсихотических средств**, отсутствии в профиле их психотропной активности избирательного антипсихотического действия и различии нейролептиков только в спектре побочных эффектов [Попов Ю.В. и соавт., 1997; Janicak P.G. et al., 1999; Falkai P. et al., 2005; Baldessarini R.J. et al., 2006; Carpenter W.T. et al., 2007]. Поэтому многие авторы современных стандартов лечения шизофрении указывают на то, что **главным критерием выбора терапии** должна быть ее **переносимость**. Считается, что именно этот фактор во многом определяет эффективность лечебного воздействия. Необходимо отметить, что по сравнению со многими другими лекарственными препаратами, используемыми в медицине, нейролептическая терапия считается относительно безопасной для здоровья, однако она часто приводит к ухудшению качества жизни и стигматизации. В настоящее время в современных стандартах лечения шизофрении указывается, что при выборе терапии предпочтение следует отдавать нейролептикам с хорошей переносимостью, а средства, вызывающие выраженные побочные эффекты, рекомендуется использовать в последнюю очередь. Таким образом, в предложенной в настоящее время некоторыми авторами дифференцированной схеме лечения шизофрении главным образом предлагается ориентироваться на фактор переносимости лечения, а не на значение клинических особенностей психического состояния больных. Такая точка зрения является довольно спорной.

Высказывается мнение, что среди всех современных антипсихотических средств **показатель польза/риск оптимален у атипичных нейролептиков нового поколения**. Многие авторы указывают на предпочтительность их применения при лечении шизофрении [Каледа В.Г., 2006; Мосолов С.Н., 2006; American Psychiatric Association, 2004; Arana G.W. et al., 2004; Baldessarini R.J. et al., 2006; Carpenter W.T. et al., 2007]. Высокопотентные и среднепотентные традиционные ней-

ролептики относят к средствам второго ряда из-за частого развития неврологических нарушений. Обычно их рекомендуется назначать при неэффективности атипичных нейролептиков. Предполагается, что в этом случае их применение может быть полезным, но только при более высокой индивидуальной чувствительности к ним некоторых больных. Клозапин относится к средствам резерва из-за риска осложнений [American Psychiatric Association, 2004; Arana G.W. et al., 2004; Falkai P. et al., 2005; Baldessarini R.J. et al., 2006; Carpenter W.T. et al., 2007]. Предложенная схема, по мнению ее авторов, позволяет значительно улучшить переносимость лечения без потери его эффективности. Несмотря на привлекательность идеи «высокая эффективность и хорошая переносимость», представленная дифференцированная схема терапии имеет ряд недостатков. Они связаны со «спорностью» некоторых теоретических данных, которые стали основой для ее разработки, недостаточной изученностью ряда вопросов, связанных с эффективностью и переносимостью лечения, и с определенными трудностями ее применения на практике (см. Разделы 1.1–1.3), а именно:

1) недостаточно изучен или «спорен» вопрос о высокой эффективности атипичных нейролептиков при лечении шизофрении;
2) отсутствуют данные об индивидуальном профиле психотропной активности атипичных антипсихотических средств;
3) недостаточно данных о роли побочных эффектов и осложнений атипичных нейролептиков в ограничении возможности проведения эффективной терапии;
4) «спорен» вопрос о влиянии терапии атипичными нейролептиками на терапевтическое сотрудничество, социальную адаптацию и качество жизни больных шизофренией;
5) отсутствуют рекомендации дифференцированного выбора различных атипичных антипсихотических средств при лечении шизофрении, что значительно затрудняет выбор того или иного нейролептика в условиях клинической практики.

Также важно отметить необходимость дополнительного **уточнения некоторых принципов**, которые должны стать **основой для разработки современного дифференцированного подхода** к применению различных нейролептиков при лечении шизофрении. В настоящее время указывается на предпочтительность выбора средств с оптимальным соотношением эффективности и переносимости. Такая терапия не всегда является наиболее эффективной, но ее применение часто способствует улучшению социальной адаптации, качества жизни больных и лучшему соблюдению ими медицинских назначений. Однако можно предположить, что у некоторых групп больных применение высокоэффективных средств с более неблагоприятным

профилем побочных эффектов может быть оправдано уже с самого начала лечения даже в ущерб хорошей переносимости. Неоднократно отмечалось, что эндогенный процесс наиболее активно прогрессирует в первые годы после манифестации. В это время происходит наибольшее усиления тяжести продуктивных расстройств и формирование основных проявлений шизофренического дефекта. С другой стороны, в первые годы болезни наиболее вероятно достижение максимального улучшения состояния больных. На эти закономерности указывали многие отечественные и зарубежные авторы до начала применения психофармакотерапии и после ее внедрения в клиническую практику [Молохов А.Н.,1948; Мелехов Д.Е., 1963; Зеневич Г.В., 1964; Штернберг Э.Я. и соавт., 1981: Mayer-Gross W. et al., 1955; Hegarty D. et al., 1994; Mason P. et al., 1996]. Например, Молохов А.Н. (1948) подчеркивал, что наступление ремиссии, в т.ч. при злокачественных формах шизофрении, более вероятно в начале заболевания. Сходное мнение высказал Зеневич Г.В. (1964) после анализа результатов более ранних исследований Mayer-Gross W., Slater E. и Roth M. (1955). По его данным, «наибольшие шансы на спонтанную ремиссию падают на первые 2 года болезни». Müller M. и соавт. (1967) отмечали, что первые годы развития шизофрении являются «цезурным» периодом, по прошествии которого успех лечения значительно снижается. Позиция Мосолова С.Н (2001) сходна с данными Штернберга Э.Я. и соавт. (1981) и Медведева А.В. (1984). Авторы указывают, что дефицитарная симптоматика развивается в первые годы заболевания, а после этого стабилизируется. Попов Ю.В. и соавт. (1997) также придерживаются мнения, что через 5–6 лет после начала заболевания тяжесть продуктивной симптоматики снижается и на первый план выходит картина дефекта. В метаанализе крупных катамнестических исследований было показано, что в большинстве случаев шизофрения прогрессирует в течение первых 6 лет после манифестации, а затем наблюдается стихание активности патологического процесса [Hegarty D. et al., 1994]. Наиболее полное и развернутое описание прогредиентности шизофрении мы находим в работе Штернберга Э.Я. и соавт. (1981). На основании анализа обширного клинического материала авторы приходят к выводу, что наибольшая активность эндогенного процесса наблюдается в течение его первых лет, затем наступает фаза стабилизации с последующим отчетливым ослаблением продуктивных расстройств и консолидацией дефекта. В аспекте рассматриваемой проблемы большой интерес представляют данные о связи длительности нелеченной шизофрении и ее прогноза, представленные недавно в обзоре Зайцевой Ю.С. (2007). Большинство исследований и обобщающих их метаанализов демонстрируют, что позднее начало медицинского вмешательства коррелирует с более

низкой эффективностью краткосрочного лечения и ухудшением отдаленного прогноза, и наоборот [Crow T.J. et al., 1986; Anzai N. e al., 1988; Loebel A.D. et al., 1992; Wyatt R.J. et al., 1998; Lieberman J.A. et al., 2001; Moller P., 2001; Harrigan S.M. et al., 2003; Keshavan M.S. et al., 2003; Tirupati N.S.et al., 2004; Ucok A. et al., 2004; Perkins D.O. et al., 2005]. В этом смысле наиболее показательны данные отдаленного катамнеза (5–20 лет) [Helgason L., 1990; Bottlender R. Et al., 2003; Kua J. et al., 2003]. Такой вывод очень важен для понимания необходимости применения наиболее эффективных методов лечения («активной» нейролептической терапии) у больных с манифестацией эндогенного процесса. Интересно соотнесение всех представленных выше данных с мнением Снежневского А.В. (1961) и Glatzel J. (1967), полагающих, что непрерывная нейролептическая терапия ускоряет «прохождение» больного через активную фазу заболевания. На основании вышесказанного можно предполагать, что применение наиболее активных методов психофармакотерапии в первые годы после манифестации шизофрении позволяет улучшить краткосрочный и отдаленный прогноз. Для подтверждения этого необходимо отдельно провести тщательную оценку рациональности применения на «раннем этапе» заболевания наиболее мощных антипсихотических средств.

* * *

Представленные данные литературы свидетельствуют о значительных разногласиях в отношении дифференцированного подхода к назначению нейролептиков при лечении шизофрении. Это связано как с противоречивостью теоретических данных, лежащих в его основе, так и с особенностями точек зрения различных специалистов на эту проблему. Решение этого вопроса должно проводиться в следующих направлениях. Прежде всего, необходимо продолжение сравнительного изучения эффективности различных атипичных нейролептиков. Важно дальнейшее сравнение эффективности современных нейролептиков с традиционными средствами и клозапином у различных групп больных, поскольку форма течения заболевания, темп его прогредиентности, ведущий симптомокомплекс, длительность болезни могут определять значительное различие эффективности терапии. Хотя некоторые авторы указывают на невозможность прогнозирования индивидуальной эффективности лечения нейролептиками [Baldessarini R.J. et al., 2006], позиция отечественной психиатрической школы предполагает, что клинические особенности состояния больного заранее позволяют предсказать индивидуальную эффективность выбранного лечения [Авруцкий Г.Я. и соавт., 1988]. Поэтому важной задачей является определение клинических предикторов эффективности терапии

различными атипичными средствами. Необходимо изучение индивидуального профиля их психотропной активности (сила инцизивного действия, спектр «специфического» антипсихотического действия, синдромальная специфичность действия). Важна оценка значения побочных эффектов атипичных нейролептиков для ограничения возможности проведения эффективного лечения (риск для жизни и здоровья, влияние на социальную адаптацию и качество жизни, значение для формирования терапевтического сотрудничества). Необходимо проведение сравнения этого показателя при терапии различными атипичными и традиционными антипсихотическими средствами. Большой интерес представляет исследование терапевтического сотрудничества при лечении различными препаратами атипичного ряда. После детального изучения всех этих вопросов может быть предложен обновленный вариант дифференцированного подхода применения различных нейролептиков при лечении шизофрении.

ГЛАВА 2

СОБСТВЕННЫЙ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Прежде чем перейти к описанию собственного клинического материала и использованных методов обследования, необходимо остановиться на отдельных общеметодических замечаниях. При планировании исследования автор настоящей работы столкнулся с рядом трудностей. Хорошо известно, что надежность и репрезентативность результатов любого научного исследования напрямую зависит от качества сбора материала, адекватности его представления и методов обработки. Однако в настоящее время единой позиции в отношении планирования клинических исследований в психиатрии не существует (см. Раздел 1.1). Принципы доказательной медицины требуют строгого количественного измерения исходных данных и строгой количественной оценки изменений, происходящих в процессе наблюдения. С другой стороны, подобная «изолированная» количественная оценка совершенно не достаточна для описания многих важных клинических характеристик, отражающих состояние психически больных. Такой подход в конечном итоге искажает или по крайней мере значительно обедняет полученные результаты. Для преодоления этого разногласия на всех этапах исследования автор стремился к совмещению современных принципов доказательной медицины и классического клинического подхода, что нашло отражение как при представлении исходного материала, так и при характеристике изменений, происходивших в процессе наблюдения. В разделах, посвященных описанию исходных данных и методов обследования, автор кратко остановился на обсуждении некоторых теоретических аспектов этой проблемы, в т.ч. с учетом данных литературы. Особое внимание при характеристике материала уделялось сопоставлению отечественной классификации шизофрении и раздела F2 МКБ-10, одновременному использованию стандартизированных шкал и тщательной клинической квалификации состояния больных (ведущие симптомы, симптомокомплексы, тип те-

чения процесса, его этап и т.д.). Подробно обоснованы применявшиеся в исследовании критерии «включения», «не включения» и «исключения». Обоснованы принципы выбора для исследования различных антипсихотических средств. Что касается исходной выборки больных, то в соответствии с задачами исследования автор постарался сформировать группу, максимально неоднородную по клиническим характеристикам, которую составили пациенты с различными формами и типами течения шизофрении, различными симптомокомплексами и стадиями эндогенного процесса. Период наблюдения был достаточно длительным для оценки эффективности терапии на различных ее этапах.

2.1. Общая характеристика обследованных больных

Для решения поставленных задач настоящего исследования в него включались больные **шизофренией**. Все они находились на стационарном или амбулаторном лечении в клинике психиатрии им. С.С. Корсакова Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова. Для нозологической квалификации состояния больных использовалась **отечественная классификация** синдромальных форм и типов течения шизофрении [Снежневский А.В., 1960; Наджаров Р.А., 1969, 1972; Наджаров Р.А. и соавт., 1983, 1988; Тиганов А.С., 1999]. Были использованы критерии диагностики различных форм шизофрении (класс F2) Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (**МКБ-10**) [Международная классификация болезней, 1994; Чуркин А.А. и соавт., 2004].

> Необходимо отметить известное определенное несоответствие между отечественной классификацией шизофрении и МКБ-10. Первая основана на научных клинико-психопатологическом и этио-патогенетическом подходах и имеет нозологическую направленность. Это делает возможным выделение различных форм шизофрении на основании оценки ведущей психопатологической симптоматики, возраста манифестации, стереотипа развития болезни, стадий ее течения и других клинических признаков. В основе МКБ-10 лежит синдромологический подход. Большое значение при создании этой классификации имело стремление к достижению взаимопонимания между специалистами различных психиатрических школ и нивелировке негативного отношения общества к «тяжелому» психиатрическому диагнозу. Рамки шизофрении в ней сужены фактически до 4 основных «классических», наиболее «тяжелых» форм, что затрудняет ее применение при проведении научных клиниче-

ских исследований. Примечательно, что даже психиатры начала прошлого века, настаивающие на существовании только этих 4 форм болезни (параноидная, кататоническая, гебефреническая, простая), признавали клиническую неоднородность каждой из них. Например, Молохов А.Н (1967), дискутируя со Снежневским А.В. и отстаивая мнение, что «дополнительные» формы шизофрении являются нетипичным или осложненным вариантом протекания ее основных форм, описывал «прогрессирующую» и «ремиттирующую кататонию», указывая на неоднородность этих состояний. Учитывая имеющиеся в настоящее время разногласия взглядов на МКБ-10, ряд авторов рекомендуют использовать эту классификацию только для статистических целей [Циркин С.Ю., 2005; Иванец Н.Н. и соавт., 2008]. С другой стороны, с позиции доказательной медицины критерии диагностики шизофрении, представленные в МКБ-10, являются наиболее обоснованными, «стандартизированными» [Циркин С.Ю., 1999].

Для преодоления указанных выше разногласий и повышения надежности клинической интерпретации нашего материала были использованы приведенные в литературе данные **сопоставления отечественной классификации** шизофрении и **МКБ-10** [Менделевич В.Д., 1997; Тиганов А.С. и соавт., 1997; Тиганов А.С., 1999].

Особое внимание при описании состояния больных уделялось его **синдромальной квалификации**, которая проводилась в соответствии с глоссарием «Стандартизованные синдромы унификации клинической оценки состояния больных шизофренией» [Жариков Н.М. и соавт., 1970].

В исследование были включены пациенты с различными синдромальными формами и типами течения шизофрении, протекающей с **преобладанием продуктивной симптоматики**. Больные шизофренией, протекающей с преобладанием негативных расстройств (простая злокачественная и простая вялотекущая формы) обследованы не были. Все пациенты находились на этапе **«течения»** заболевания. Известно, что «течение», динамика эндогенного процесса может проявляться изменением тяжести продуктивных и негативных (дефицитарных) расстройств. В настоящем исследовании автор ориентировался прежде всего на динамику продуктивной симптоматики. Это означало, что у обследованных больных отчетливо наблюдались признаки усиления ее тяжести. Напротив, в исследование не включались больные с исходными (конечными) состояниями. К ним автор относил случаи, при которых продуктивные расстройства многие годы сохраняли свою «статичность» и входили в состав «застывшего» шизофренического дефекта различной структуры и тяжести. Последнее положение, одна-

ко, не исключало возможности обследования пациентов с шизофреническим дефектом с признаками активности патологического процесса в виде развития «стертых» обострений.

> Необходимо признать, что границы между дефектом и конечным состоянием довольно размыты и до конца не определены, да и само понятие «конечное состояние» довольно условно, достаточно лишь вспомнить наблюдения Введенского И.Н. и Асеевой А.Е. (1941). Поскольку на практике в ряде случаев четко отграничить дефект от конечного состояния не всегда возможно, правильнее говорить, что в исследование были включены больные с отчетливыми признаками «течения» болезни, в т.ч. на стадии шизофренического дефекта. Пациенты, квалификация состояния которых вызывала сомнения, в исследование не включались. Использованные критерии разграничения «текущего» процесса и конечного состояния были предложены ранее рядом авторов [Эдельштейн А.О., 1938; Молохов А.Н., 1948; Златан Б.Д. и соавт., 1967; Мелехов Д.Е., 1963; Штернберг Э.Я. и соавт., 1981; Медведев А.В., 1984; Andreasen N.C. et al., 2005].

Все больные включались в исследование при развитии **обострений** или **острых приступов** болезни, требующих проведения купирующей терапии. В дальнейшем часть пациентов продолжала наблюдаться длительное время на этапе лекарственных ремиссий различного качества.

Для повышения валидности результатов исследования и по этическим соображениям в него не включались больные младше 17 и старше 65 лет, пациенты с сопутствующими психическими расстройствами (судорожные припадки и их эквиваленты, признаки сосудистого поражения головного мозга, ЧМТ в анамнезе, проявляющиеся психическими нарушениями, синдром зависимости от психоактивных веществ и т.д.), тяжелыми соматическими и неврологическими заболеваниями, беременные и кормящие женщины.

Критерии включения:

1) диагноз «шизофрения»;
2) формы заболевания с преобладанием продуктивной симптоматики;
3) период «течения» эндогенного процесса;
4) обострение или острый приступ заболевания.

Критерии невключения:

1) формы шизофрении с преобладанием негативной симптоматики (простая злокачественная и простая вялотекущая);
2) исходные (конечные) состояния;
3) возраст младше 17 и старше 65 лет;

4) сопутствующие психические расстройства;
5) черепно-мозговая травма в анамнезе;
6) синдром зависимости от психоактивных веществ;
7) заболевания неврологической сферы;
8) серьезная соматическая патология в стадии обострения;
9) беременные и кормящие женщины.

Критерии невключения 1 и 2 использовались с целью достижения формирования группы пациентов с преобладанием в клинической картине продуктивных расстройств. Больные, у которых выявлялись критерии 3–9, не включались в исследование для исключения искажения его результатов из-за влияния сопутствующих факторов (повышения валидности полученных данных) и по этическим соображениям.

Критерии исключения:

1) неэффективность антипсихотической терапии;
2) развитие осложнений, угрожающих жизни больного, или побочных эффектов, значительно ухудшающих качество жизни;
3) развитие сопутствующих тяжелых соматических или неврологических заболеваний;
4) невозможность обеспечения соблюдения больными режима приема нейролептиков на этапе купирующей терапии[1].

Если при проведении исследования выявлялся один из критериев исключения, больные выбывали из него досрочно из-за необходимости пересмотра схемы психофармакотерапии и/или невозможности оценки ее эффективности.

Исследование проводилось в несколько этапов. На **1-ом** этапе изучалась эффективность **купирующей** (активной[2]) антипсихотической терапии и факторов, ограничивающих возможность ее проведения. Для этого была составлена выборка из 434 больных. На **2-ом** этапе исследовалась эффективность длительной **поддерживающей** (активной) терапии и факторов, влияющих на успешность лечения. В этот период было обследовано 267 пациентов из числа первоначально включенных в исследование. На **3-ем** этапе проводилось изучение переносимости и **безопасности** терапии клозапином, особенно редко встречающихся осложнений. Для этого дополнительно было изучено 446 историй болезни и амбулаторных карт.

---

[1] При нарушении режима приема нейролептиков при поддерживающей терапии больные исключались из дальнейшей оценки терапевтического сотрудничества. Наблюдение за их психическим состоянием продолжалось.

[2] Термины «купирующая» и «активная» терапия не являются синонимами. Понятия «купирующая» и «поддерживающая терапия» наиболее рационально использовать при характеристике этапов лечения шизофрении, протекающей в форме приступов. При ее непрерывном течении наиболее приемлем термин «активная» терапия (см. раздел 3.1). Далее в тексте термин «активная терапия» иногда будет опускаться.

2.2. Характеристика больных, отобранных для купирующей (активной) терапии

Эффективность **купирующей** (активной) **терапии** и факторов, ограничивающих эффективность лечения, изучалась у 434 больных шизофренией. Среди них было 363 мужчины (83,6%) и 71 женщина (16,4%). Группа была неоднородна по синдромальным формам и типам течения эндогенного процесса. У 157 больных (36,2%) была диагностирована параноидная шизофрения с непрерывным течением (F20.00, F22.0). В 145 случаях (33,4%) заболевание протекало в форме приступов (F20.01, F20.02, F20.03, F20.22, F20.23, F25). При манифестных острых психозах длительностью менее 3-х месяцев состояние больных квалифицировалось как «острое психотическое расстройство» (F23). В дальнейшем на основании детального изучения динамики состояния код диагноза МКБ-10 менялся на одну из форм приступообразного течения. У 132 больных (30,4%) заболевание протекало вяло (шизотипическое расстройство) (F21.3, F21.4). Длительность течения шизофрении составляла от 2 недель до 40 лет. Наблюдались случаи различных этапов течения эндогенного процесса: от манифестации (длительность заболевания менее 1 года) до состояний дефекта (длительность более 7–15 лет, выраженные негативные расстройства, развитие «стертых» обострений).

В исследование было включено 157 больных **параноидной шизофренией с непрерывным течением** (табл. 2.1). Все они включались в исследование при развитии обострений болезни (усиление тяжести продуктивной симптоматики на фоне непрерывного течения эндогенного процесса). В обследованной группе было 143 мужчины (91,1%) и 14 женщин (8,9%). У 139 пациентов (88,5%) наблюдалось среднепрогредиентное течение заболевания (типичная форма параноидной шизофрении). У 18 больных (11,5%) эндогенный процесс манифестировал в юношеском возрасте и протекал злокачественно (юношеская злокачественная параноидная шизофрения). Длительность заболевания составляла от 5 месяцев до 30 лет.

Клинически состояние больных определялось различными хроническими бредовыми (галлюцинаторно-бредовыми) синдромами. В 37 случаях (23,6%) наблюдался паранойяльный синдром в виде монотематического бреда преследования, отравления или ипохондрического бреда, а в ряде случаев их сочетания, без отчетливых проявлений симптоматики более высоких регистров. Состояние 94 больных (59,9%) определялось синдромом психического автоматизма (синдром Кандинского — Клерамбо) с различной степенью выраженности бреда и симптомов психического автоматизма (бредовой или галлюцинаторный варианты синдрома) или хронического бреда. В этой группе в 2 случаях преобладающие в психическом статусе симптомы психического автоматизма сочетались с кататоническим субступором

Таблица 2.1

Клинико-демографическая характеристика больных непрерывной параноидной шизофренией (F20.00, F22.0)

	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	5 группа
Число больных	33	32	31	30	31
Возраст (лет)	38,5 ±3,1[1]	38,4 ±2,9	39,0 ±3,8	37,0 ±3,0	37,2 ±3,3
Длительность болезни (лет)	8,4 ±2,8	8,0 ±3,3	8,9 ±3,0	8,0 ±2,9	8,2 ±2,8
Тяжесть состояния (баллы)[2]**:**					
PANSS positive	29,6 ±2,1	29,0 ±2,2	28,7 ±2,1	27,4 ±2,0	29,0 ±2,1
PANSS global	50,9 ±2,6	49,9 ±2,7	50,2 ±2,5	48,9 ±2,7	50,0 ±2,6
Синдромологическая квалификация состояния (человек — %):					
Паранойяльный синдром	7 (21,2%)	7 (21,9%)	8 (25,8%)	7 (23,3%)	8 (25,8%)
Синдром психического автоматизма или хронического бреда[3]	21 (63,6%)[4]	19 (59,3%)[4]	18 (58,1%)	18 (60%)	18 (58,1%)
Парафренный синдром	5 (15,2%)	6 (18,8%)	5 (16,1%)	5 (16,7%)	5 (16,1%)
Степень активности эндогенного процесса (человек — %):					
Манифестация (длительность менее 1 года)	6 (18,2%)	7 (21,9%)	7 (22,6%)	5 (16,7%)	6 (19,3 %)
Активное течение (длительность 1–10 лет, преобладание продуктивных расстройств)	19 (57,6%)	18 (56,2%)	17 (54,8%)	18 (60%)	18 (58,1%)
Шизофренический дефект (длительность более 10 лет, выраженные негативные расстройства)	8 (24,2%)	7 (21,9%)	7 (22,6%)	7 (23,3%)	7 (22,6%)

Примечание:

1 — доверительный интервал при p=0,05;

2 — стандартизированная оценка негативной симптоматики (подшкала негативных расстройств PANSS) не проводилась, поскольку все больные были обследованы в период обострения шизофрении.

3 — под хроническим бредом автор подразумевал симптомокомплексы, при которых состояние больных определялось не бредом воздействия и автоматизмами, а бредом иного содержания, например ипохондрическим или преследования с признаками распада системы;

4 — в т.ч. 1 случай вторичной кататонии, сочетающейся с симптомами психического автоматизма.

(вторичная кататония). Состояние 26 больных (16,5%) характеризовалось парафренным синдромом.

Были обследованы пациенты на различных этапах течения заболевания. У 31 (19,7%) больного наблюдалась манифестация непрерывной шизофрении. В 90 случаях (57,3%) отмечалось активное течение заболевания с отчетливым нарастанием выраженности психопатологических расстройств и преобладанием продуктивной симптоматики. Состояние 36 больных (23%) определялось признаками шизофренического дефекта (дефект с нарушениями мышления), в структуре которого сохранялись продуктивные расстройства. Их выраженность усиливалась при развитии «стертых» обострений болезни.

У 145 больных заболевание протекало в форме приступов в рамках **приступообразно-прогредиентной** (шубообразной) или **рекуррентной** (циркулярная, шизоаффективный психоз) форм течения шизофрении (табл. 2.2). Эти пациенты включались в исследование при развитии острых психозов, требующих проведения купирующей терапии. Было обследовано 130 мужчин (89,7%) и 15 женщин (10,3%). У 121 пациента (83,4%) наблюдалось приступообразно-прогредиентное течение болезни. У 24 больных (16,6%) течение приближалось к рекуррентному. Длительность заболевания составляла от 2 недель до 40 лет.

В исследуемую группу были отобраны пациенты с развернутыми приступами (91 наблюдение — 62,8%), начальными этапами развития острых психозов (22 наблюдения — 15,2%) и «стертыми» обострениями болезни, развившимися на фоне ее длительного течения (32 наблюдения — 22%). В соответствии с традиционной квалификацией психического статуса, основанной на тщательном изучении его структуры [Морозов Г.В., 1988; Морозов Г.В., Шумский Н.Г, 1998; Тиганов А.С., 1999], состояние больных с развернутыми психозами определялось острым параноидом, острой парафренией, синдромами ложных узнаваний (различные варианты синдрома Капгра), депрессивно-параноидным синдромом, атипичной манией в сочетании с симптоматикой возбуждения или острой растерянностью. Современный взгляд на психопатологию этих расстройств [Коркина М.В., 1995; Тюльпин Ю.Г., 2006] позволяет отнести указанные состояния к острому аффективно-бредовому синдрому или синдрому острого чувственного бреда. В статусе больных с инициальными проявлениями приступов болезни преобладали тревожные, деперсонализационные и дереализационные расстройства, соответствующие начальным этапам бредообразования в виде бредового настроения и бредового восприятия. Оформленные бредовые идеи, четкие галлюцинаторные переживания в этих случаях отсутствовали. При психозах, развившихся на фоне длительного течения шизофрении, выраженность галлюцинаторно-бредовой симптоматики была невысокой. Она не сопровождалась кар-

Таблица 2.2

Клинико-демографическая характеристика больных приступообразно-прогредиентной (шубообразная) и рекуррентной (шизоаффективный психоз) шизофренией (F20.01, F20.02, F20.03, F20.22, F20.23, F25, F23)

	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Число больных	38	37	35	35
Возраст (лет)	31,8 ±2,7[1]	29,5 ±3,3	30,6 ±3,0	32,5 ±2,9
Длительность болезни (лет)	7,8 ±2,4	6,9 ±2,7	8,0 ±2,2	7,2 ±2,4
PANSS positive[2]	25,8 ±2,2	27,1 ±2,1	26,4 ±1,8	25,1 ±2,2
Синдромологическая квалификация состояния (человек — %):				
Развернутые приступы	24 (63,2%)	23 (62,2%)	21 (60%)	23 (65,7%)
Начальные этапы острых психозов	6 (15,8%)	5 (13,5%)	6 (17,1%)	5 (14,3%)
Стертые приступы на фоне длительного течения болезни	8 (21%)	9 (24,3%)	8 (22,9%)	7 (20%)
Степень активности эндогенного процесса (человек — %):				
Манифестация (длительность менее 1 года)	7 (18,4%)	9 (24,3%)	7 (20%)	7 (20%)
Активное течение (1–10 лет, преобладание продуктивных расстройств)	24 (63,2%)	21 (56,8%)	21 (60%)	22 (62,9%)
Шизофренический дефект (более 10 лет, выраженные негативные расстройства)	7 (18,4%)	7 (18,9%)	7 (20%)	6 (17,1%)

Примечание:

1 — доверительный интервал при p=0,05;

2 — стандартизированная оценка негативной симптоматики (подшкала негативных расстройств PANSS) не проводилась, поскольку все больные были обследованы в период острых приступов шизофрении.

тиной яркого возбуждения и выраженным негативизмом. У некоторых больных наряду с симптомами острого чувственного бреда выявлялся бред хронический и нарушения стройности мышления, свидетельствующие о длительном течении болезни. Впрочем, такая картина наблюдалась не часто (7 больных — 21,8%).

У 30 больных (20,7%) наблюдалась манифестация шубообразной или рекуррентной шизофрении. Активное течение эндогенного процесса было отмечено в 88 случаях (60,7%). Обострения на фоне шизофренического дефекта (обычно дефект по типу «простого дефицита») наблюдались у 27 пациентов (18,6%).

В исследование было включено 132 больных **вялотекущей шизофренией** (шизотипическое расстройство) (табл. 2.3). Все они были обследованы при развитии обострений болезни (усиление тяжести продуктивной симптоматики на фоне непрерывного течения эндогенного процесса).

> Необходимо обратить внимание на точку зрения некоторых авторов, считающих, что в большинстве случаев стереотип течения вялотекущей шизофрении сочетает в себе признаки непрерывности и приступообразности [Смулевич А.Б., 1999] или «волнообразности» [Штернберг Э.Я. и соавт., 1981]. Придерживаясь этой позиции можно констатировать, что обследованные больные «проходили» через очередной «приступ» вялотекущего процесса. Тем не менее при характеристике представленного материала автор настоящей работы считает правильным использование традиционного термина «обострение» вялотекущей шизофрении.

В обследованной группе было 90 мужчин (68,2%) и 42 женщины (31,8%). Длительность заболевания составляла от 6 месяцев до 15 лет.

У 96 больных (72,7%) была диагностирована неврозоподобная форма вялотекущей шизофрении. Клинически состояние 43 таких больных (44,8%) определялось обсессивно-фобическим синдромом различной структуры (обсессии и фобии различного содержания, ритуальные действия). Среди них у 10 больных с длительным течением шизофрении двигательные навязчивости теряли свою эмоциональную окраску и приобретали характер «застывших» ритуалов, приближающихся к субкататоническим стереотипиям (паракинетическая кататония [Железнова М.В., 2008]). У 41 пациента (42,7%) фобии носили ипохондрическое содержание, достигая в некоторых случаях уровня сверхценных идей (но не ипохондрического бреда!), и сочетались с тягостными телесными ощущениями различной локализации. В 12 случаях (12,5%) на первый план выступал симптом деперсонализации (аутопсихическая, соматопсихическая), чаще возникающий параллельно с усилением аффективной симптоматики продуктивного круга

Таблица 2.3

Клинико-демографическая характеристика больных вялотекущей шизофренией (шизотипическое расстройство) (F21.3, F21.4)

	1 группа	**2 группа**	**3 группа**	**4 группа**
Число больных	35	35	31	31
Возраст (лет)	32,8 ±3,0[1]	33,9 ±3,5	34,8 ±3,9	32,9 ±3,0
Длительность болезни (лет)	4,7 ±2,0	3,9 ±1,9	4,1 ±2,0	4,8 ±2,1
Тяжесть состояния (баллы)[2]:				
PANSS positive	17,8 ±1,5	17,1 ±1,7	17,5 ±1,7	16,4 ±1,4
PANSS global	44,2 ±2,9	43,2 ±2,5	44,8 ±2,8	42,9 ±1,9
Тяжесть субдепрессии в структуре различных симптомокомплексов (баллы по пункту «депрессия» PANSS)	3,0 ±0,44	2,91 ±0,45	2,84 ±0,43	2,97 ±0,48
Форма заболевания и синдромологическая квалификация состояния (человек — %):				
Неврозоподобная, ***в том числе:***	24 (68,6%)	26 (74,3%)	23 (74,2%)	23 (74,2%)
Обсессивно-фобический синдром	10 (28,6%)	11 (31,4%)	10 (32,25%)	12 (38,7%)
Сенесто-ипохондрический синдром[3]	10 (28,6%)	12 (34,3%)	10 32,25%)	9 (29%)
Деперсонализация	4 (11,4%)	3 (8,5%)	3 (9,7%)	2 (6,5%)
Психопатоподобная, ***в том числе:***	11 (31,4%)	9 (25,7%)	8 (25,8%)	8 (25,8%)
Истероформный синдром	9 (25,7%)	8 (22,9%)	7 (22,6%)	8 (25,8%)
Гебоидный синдром	2 (5,7%)	1 (2,9%)	1 (3,2%)	—
Степень активности эндогенного процесса (человек — %):				
Манифестация (длительность менее 1 года)	8 (22,9%)	9 (25,7%)	7 (22,6%)	6 (19,4%)
Активное течение (1–15 лет, преобладание продуктивных расстройств)	27 (77,1%)	26 (74,3%)	24 (77,4%)	25 (80,6%)

Примечание:

1 — доверительный интервал при p=0,05;

2 — стандартизированная оценка негативной симптоматики (подшкала негативных расстройств PANSS) не проводилась, поскольку все больные были обследованы в период обострения шизофрении;

3 — выделение сенесто-ипохондрических расстройств в самостоятельный симптомокомплекс в настоящем исследовании (а не отнесение их к обсессивно-фобическому синдрому) не имеет отношения к постановке вопроса о «самостоятельности» сенесто-ипохондрического синдрома или ипохондрической шизофрении [Конторум С.И. и соавт., 1935; Морозов В.М. и соавт., 1951; Скворцов К.А., 1955; Ротштейн Г.А., 1961; Басов А.М., 1980; Аведисова А.С., 1982; Рыбальский А.М., 1983; Смулевич А.Б., 1987; Смулевич А.Б. и соавт., 2009; Волель Б.А. и соавт., 2006; Harl J., 1958; Opjordsmoen S., 2007; Prokudin V., 2008]. Оно связано с выявленными в нашем наблюдении особенностями эффективности лечения при сенесто-ипохондрической симптоматике.

(тревога, субдепрессия), реже — в структуре эмоционально-волевых изменений личности. У 36 пациентов (27,3%) заболевание протекало по типу психопатоподобной шизофрении, в т.ч. в 32 случаях (88,9%) с преобладанием истероформных расстройств и в 4 наблюдениях (11,1%) — гебоидной симптоматики.

> У многих обследованных больных в клинической картине наблюдалось сочетание перечисленных расстройств невротического уровня. На частую распространенность такого явления при вялотекущей шизофрении ранее указывали Морозов В.М. и соавт. (1956), Наджаров Р.А. (1969, 1972), Гиндикин В.Я. и соавт. (1999), Смулевич А.Б. (1999). Поэтому в проведенном исследовании синдромальная оценка состояния больных осуществлялась на основании выделения психопатологической симптоматики, преобладающей в структуре симптомокомплекса, в большей степени определяющей психическое состояние. Такой подход традиционен для отечественной психиатрической школы при классификации различных форм вялотекущей шизофрении [Смулевич А.Б., 1987, 1999].

Все обследованные больные наблюдались во время обострения эндогенного процесса, поэтому обсессивно-фобические, сенестоипохондрические, деперсонализационные или истероформные расстройства обычно сочетались с аффективной симптоматикой в виде тревоги различной степени выраженности или/и субдепрессии, тяжесть которой колебалась от 2 до 5 баллов по пункту «депрессия» PANSS. У некоторых больных в структуре обострения отмечались единичные, «отрывочные» идеи отношения или преследования, которые, однако, не определяли их психическое состояние.

Были обследованы пациенты на различных стадиях заболевания. У 30 (22,7%) больных наблюдалась манифестация эндогенного процесса. В 102 случаях (77,3%) отмечалось активное течение болезни с отчетливым нарастанием выраженности психопатологических расстройств и преобладанием продуктивной симптоматики. Больные с признаками шизофренического дефекта обследованы не были.

2.3. Описание купирующей (активной) терапии

Как видно из таблиц 2.1–2.3, больные каждой формой шизофрении были разделены на **группы**, сопоставимые по основным демографическим и клиническим характеристикам (численность, возраст, длительность заболевания, тяжесть психического состояния, соотношение ведущих симптомокомплексов и стадий течения болезни). Для лечения обострения/острого приступа больным назначалась купирующая (ак-

тивная) терапия одним из атипичных нейролептиков — **клозапином**, **рисперидоном**, **оланзапином** или **кветиапином**, а при параноидной шизофрении — также **высокопотентными типичными антипсихотическими средствами** (табл. 2.4).

Больным непрерывной **параноидной шизофренией** 1-ой группы назначалась антипсихотическая терапия клозапином, 2-ой — рисперидоном, 3-ей — оланзапином, 4-ой — кветиапином. Пациенты 5-ой группы получали лечение высокопотентными традиционными нейролептиками с мощной антибредовой и антигаллюцинаторной активностью: пиперазиновыми производными фенотиазина (трифлуоперазин, флуфеназин), бутерофенонами (галоперидол) или пиперазиновыми тиоксантенами (зуклопентиксол)[1]. Дозировки нейролептиков подбирались индивидуально с учетом тяжести состояния, а в дальнейшем — его динамики. Дозы клозапина составляли от 100 до 500 мг/сут (средняя доза — 280,6 мг/сут), рисперидона — от 4 до 8 мг/сут (5,7 мг/сут), оланзапина — от 15 до 30 мг/сут (23,3 мг/сут), кветиапина — от 300 до 600 мг/сут (480,3 мг/сут), галоперидола — от 15 до 30 мг/сут (20,5 мг/сут), трифлуоперазина — от 15 до 25 мг/сут (21,7 мг/сут), флуфеназин-деканоата — от 25 до 75 мг/2 недели (50 мг/2 недели), зуклопентиксола — от 25 до 75 мг/сут (50 мг/сут). Ранее 126 больных (80,3%) уже принимали нейролептическую терапию. 31 больному (19,7%) нейролептики назначались впервые.

Больным **шубообразной** и **рекуррентной шизофренией** назначалась терапия клозапином (1-ая группа), рисперидоном (2-ая группа), оланзапином (3-я группа) и кветиапином (4-я группа)[2]. Дозировки нейролептиков подбирались индивидуально с учетом тяжести состояния и его динамики. Дозы клозапина составляли от 100 до 550 мг/сут (средняя доза — 349,3 мг/сут), рисперидона — от 4 до 8 мг/сут (6,1 мг/сут), оланзапина — от 15 до 30 мг/сут (25,6 мг/сут), кветиапина — от 200 до 600 мг/сут (490,0 мг/сут). При отказе больных от приема нейролептиков per os и невозможности, таким образом, начать лечение в первые 3 суток допускалось парентеральное введение низкопотентного седативного нейролептика хлорпромазина (до 300 мг/сут), в некоторых случаях — галоперидола (до 30 мг/сут)[3]. Также в течение 1-ой недели лечения для усиления лекарственной седации применялись транквилизаторы (диазепам до 60 мг/сут, лоразепам до 10 мг/сут)[4]. 31 больному (21,4%) нейролептики назначались впервые. В остальных случаях па-

---

[1] При параноидной шизофрении применялись препараты: «Азалептин», «Рисполепт», «Сперидан», «Торендо», «Зипрекса», «Сероквель», «Галоперидол», «Трифтазин», «Модитен-депо», «Клопиксол».

[2] При шизофрении, протекающей в форме приступов, применялись препараты: «Азалептин», «Рисполепт», «Сперидан», «Торендо», «Зипрекса», «Сероквель».

[3] Применялись препараты «Аминазин» и «Галоперидол».

[4] Применялись препараты «Реланиум», «Релиум» и «Лорафен».

Характеристика купирующей терапии, проводимой в обследуемых группах больных (нейролептики и их средние дозы)

Группы / Форма шизофрении	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	5 группа
Параноидная непрерывная	клозапин 280,6мг/сут	рисперидон 5,7мг/сут	оланзапин 23,3 мг/сут	кветиапин 480,3 мг/сут	галоперидол 20,5 мг/сут, трифлуоперазин 21,7 мг/сут, флуфеназин-деканоат 50 мг/2нед, зуклопентик-сол 50 мг/сут
Шубообразная и рекуррентная	клозапин 349,3 мг/сут	рисперидон 6,1 мг/сут	оланзапин 25,6 мг/сут	кветиапин 490 мг/сут	—
Вялотекущая	клозапин 101,4 мг/сут	рисперидон 2,5 мг/сут	оланзапин 9,9 мг/сут	кветиапин 234,7 мг/сут	—

циенты принимали их ранее. Однако перед началом исследования они нарушали режим лечения, что приводило к развитию настоящих приступов. Таким образом, можно условно считать, что в этих случаях был смоделирован период «без лекарств» (wash-out).

Больные **вялотекущей шизофренией** 1, 2, 3-ей и 4-ой подгрупп получали терапию клозапином, рисперидоном, оланзапином и кветиапином (соответственно для каждой из подгрупп)[1]. Дозировки нейролептиков подбирались индивидуально с учетом тяжести состояния, а в дальнейшем — его динамики. Дозы клозапина составляли от 25 до 250 мг/сут (средняя доза — 101,4 мг/сут), рисперидона — от 0,5 до 4 мг/сут (2,5 мг/сут), оланзапина — от 2,5 до 20 мг/сут (9,9 мг/сут) и кветиапина — от 50 до 500 мг/сут (234,7 мг/сут). Впервые антипсихотические средства были назначены 36 больным (27,3%). Остальные пациенты уже принимали нейролептическую терапию ранее.

При необходимости при всех формах шизофрении (непрерывная параноидная, шубообразная и рекуррентная, вялотекущая) допускалось назначение корректоров антихолинергического действия (тригексифенидил, бипериден) или бензодиазепинового ряда (диазепам, лоразепам[2]).

Купирующая терапия обычно проводилась в стационаре. В некоторых случаях (начальные проявления острых психозов, подострые состояния, «стертые» обострения непрерывной параноидной шизофрении, обострения вялотекущей формы) лечение могло проводиться амбулаторно. Большое внимание уделялось правильному соблюдению больными режима приема лекарств. В стационаре контроль над ним обеспечивался медицинским персоналом. При амбулаторной терапии этот процесс контролировался родственниками. Во всех случаях для поддержания терапевтического сотрудничества в лечебную программу были включены методы, направленные на его оптимизацию (психообразовательные программы для родственников, поведенческая терапия, рациональная психотерапия больных). Они проводились индивидуально.

2.4. Характеристика больных, отобранных для поддерживающей (активной) терапии

После завершения купирующей терапии больные продолжали наблюдаться в период **поддерживающего** (активного) **лечения**. Под длительным амбулаторным наблюдением находилось 267 пациентов, что составило 61,5% от числа первоначально обследованных больных. Среди обследованных больных было 228 мужчин (85,4%) и 39 жен-

[1] При вялотекущей шизофрении применялись препараты: «Азалептин», «Рисполепт», «Сперидан», «Торендо», «Зипрекса», «Сероквель».

[2] Применялись препараты: «Циклодол», «Акинетон», «Реланиум», «Релиум» и «Лорафен».

щин (14,6%). 97 больных (36,3%) страдали непрерывной параноидной шизофренией, 85 пациентов (31,85%) — шизофренией с приступообразным течением (приступообразно-прогредиентная, рекуррентная), у 85 больных (31,85%) процесс протекал вяло. Их состояние соответствовало этапу начала формирования лекарственных ремиссий различного качества, которое определялось особенностями заболевания и индивидуальной эффективностью предшествующей купирующей терапии. Наблюдались случаи как практически полного отсутствия продуктивной симптоматики, так и ее большой выраженности.

Все пациенты были разделены на **5 групп** (табл. 2.5). Больным назначалась поддерживающая (активная) антипсихотическая терапия — клозапином (1-ая группа), рисперидоном (2-ая группа), оланзапином (3-я группа), кветиапином (4-ая группа) или традиционными нейролептиками (5-ая группа). Первые 3 группы были сопоставимы по числу больных с основными формами шизофрении. Количество наблюдений в них составило 80, 69 и 67. В 4-ую группу вошел 21 пациент, страдающий только вялотекущей шизофренией. Это было связано с тем, что больные параноидной и приступообразной шизофренией, принимавшие кветиапин, выбыли из исследования в период купирующей терапии (см. Разделы 3.1.1 и 3.1.2). 5-ая группа состояла только из 30 больных параноидной шизофренией. Отсутствие в ней случаев других форм заболевания было обусловлено тем, что эффективность типичных нейролептиков при купирующей терапии изучалась только у больных параноидной шизофренией (см. Раздел 2.3).

Таблица 2.5

Клинико-демографическая характеристика больных, находившихся под длительным наблюдением в период поддерживающей (активной) терапии

	1 группа	**2 группа**	**3 группа**	**4 группа**	**5 группа**
Число больных	80	69	67	21	30
Возраст (лет)	29,9±2,9[1]	29,7±3,0	30,1±2,9	33,7±3,7	37,2±3,2
Нозологическая квалификация состояния (человек — %):					
Параноидная шизофрения,	27	20	20	—	30
в т.ч. манифестация:	6	6	5	—	5
Течение в виде приступов,	31	29	25	—	—
в т.ч. манифестация:	7	6	5	—	—
Вялотекущая шизофрения,	22	20	22	21	—
в т.ч. манифестация:	7	6	5	5	—

Примечание
1 — доверительный интервал при p=0,05.

Среди обследованных больных было 63 случая **манифестации** эндогенного процесса (длительность заболевания менее 1 года на момент включения в 1-ый этап исследования), что составило 23,6% от их общего числа. Это важное замечание, поскольку у части таких больных эффективность терапии оценивалась отдельно. В 1-ой группе случаев манифестации шизофрении было 20 (25%), во 2-ой — 18 (26,1%), в 3-ей — 15 (22,4%), в 4-ой — 5 (23,8%) и в 5-ой — 5 (16,7%).

2.5. Описание поддерживающей (активной) терапии

Как уже было отмечено, для поддерживающей терапии больным назначался **клозапин**, **рисперидон**, **оланзапин**, **кветиапин** или **типичные нейролептики** (1-ая, 2-ая, 3-я, 4-ая и 5-ая группы)[1]. Все пациенты продолжили принимать тот нейролептик, которым проводилась купирующая терапия. Их **дозы** подбирались индивидуально с учетом тяжести состояния и его динамики. Дозы клозапина составляли от 25 до 400 мг/сут, рисперидона (per os) — от 0,5 до 6 мг/сут, микросфер рисперидона от 25 до 50 мг/2 нед, оланзапина — от 2,5 до 25 мг/сут, кветиапина — от 25 до 400 мг/сут, галоперидола (per os) — от 15 до 30 мг/сут, галоперидол-деканоата — от 100 до 200 мг/2–4 нед, трифлуоперазина — от 15 до 25 мг/сут, флуфеназин-деканоата — от 25 до 75 мг/2 недели, зуклопентиксол-деканоата 200 мг/2 нед. Средние дозы нейролептиков представлены в таблице 2.6. Необходимо отметить, что их **пролонгированные формы** при начале поддерживающей терапии были назначены 22 больным (8,2%). Из них 11 человек получали терапию традиционными средствами (галоперидол-деканоат, флуфеназин-деканоат, зуклопентиксол-деканоат) и 11 — атипичными нейролептиками (микросферы рисперидона). В процессе дальнейшего наблюдения в части случаев проводилась «замена» пероральных нейролептиков на их пролонгированные формы и наоборот. При необходимости во всех группах назначались корректоры антихолинергического действия (тригексифенидил, бипериден) или бензодиазепинового ряда (диазепам)[2].

Поддерживающая терапия обычно проводилась амбулаторно. В отдельных случаях допускалась госпитализация больных по социальным показаниям.

---

[1] Применялись препараты: «Азалептин», «Рисполепт», «Сперидан», «Рисполепт-конста», «Зипрекса», «Сероквель», «Галоперидол», «Галоперидол-деканоат», «Трифтазин», «Модитен-депо», «Клопиксол-депо».

[2] Применялись препараты: «Циклодол», «Акинетон», «Реланиум» и «Релиум».

Таблица 2.6

Характеристика поддерживающей терапии, проводимой в обследованных группах больных (нейролептики и их средние дозы)

1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	5 группа
Пероральные нейролептики:				
клозапин 199,3 мг/сут	рисперидон 3,5 мг/сут	оланзапин 15,3 мг/сут	кветиапин 229,8 мг/сут	галоперидол 20 мг/сут, трифлуоперазин 20,8 мг/сут
Пролонгированные формы нейролептиков:				
—	микросферы рисперидона 29,5 мг/2 нед	—	—	галоперидол-деканоат 150 мг/2–4 нед, флуфеназин-деканоат 50 мг/2 нед, зуклопентиксол-деканоат 200 мг/2 нед

2.6. Характеристика выборки, сформированной для изучения безопасности терапии клозапином

На **3-ем этапе** исследования проводилось изучение переносимости и безопасности терапии клозапином. Особое внимание было сосредоточено на редко встречающихся и опасных для жизни побочных эффектах. Кроме 106 больных, принимавших клозапин, которые наблюдались автором лично на предыдущих этапах настоящего исследования, были изучены истории болезни и амбулаторные карты 446 пациентов с различными психическими расстройствами. Все они находились на стационарном или амбулаторном лечении в клинике психиатрии им. С.С. Корсакова Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова в период с 2000 по 2009 гг. Из них 101 больной (22,6%) наблюдался автором в этот период лично. Таким образом, всю выборку составили 552 больных, принимавших клозапин, а лично под наблюдением автора находились 207 пациентов (37,5%).

Были обследованы больные в возрасте от 17 до 67 лет[1] (средний возраст 31,8±0,98). В группе преобладали мужчины в возрасте от 21 до 30 лет (табл. 2.7). Большинство из них были европеоидами (517 наблюдений — 93,7%). 21 больной (3,8%) был уроженцем Кавказа. 468

[1] Одним из критериев включения больных в основную часть исследования был возраст не старше 65 лет (см. раздел 2.1). Однако на 3-ем этапе допускалось включение в исследование больных более старшего возраста, что позволяло оценить переносимость клозапина у этой категории больных.

пациентов (84,8%) страдали шизофренией. Также в выборку были включены больные органическими заболеваниями (32 — 5,8%), маниакально-депрессивным психозом и другой аффективной патологией (31 — 5,6%) и психопатиями (21 — 3,8%).

Все больные принимали терапию клозапином[1]. Его дозы варьировали от 25 до 500 мг/сут (средняя доза на момент начала приема — 187,3 ± 10,2 мг/сут; σ = 122,3). В большинстве случаев (449 наблюдений — 81,3%) на различных этапах наблюдения одновременно с клозапином больные принимали другие психотропные средства (нейролептики, транквилизаторы, корректоры антихолинергического ряда, нормотимики — антиконвульсанты, антидепрессанты). Длительность приема клозапина составила от 1 месяца до 8 лет (средняя длительность — 2,28 ±0,17 года; σ = 1,98).

Таблица 2.7

Характеристика больных, обследованных для изучения безопасности и переносимости терапии клозапином

Возраст (лет)	Возрастной интервал	17–67
	Средний возраст	31,8 ± 0,98[1] (σ^2–11,7)
	Младше 21 года	65 (11,8%)
	21–30 лет	261 (47,3%)
	31–40 лет	105 (19%)
	41–50 лет	64 (11,6%)
	51–60 лет	41 (7,4%)
	Старше 60 лет	16 (2,9%)
Пол	Мужчины	517 (93,7%)
	Женщины	35 (6,3%)
Этническая принадлежность	Европеоиды	517 (93,7%)
	Уроженцы Кавказа	21 (3,8%)
	Другие	14 (2,5)
Диагноз (МКБ-10)	Шизофрения (F2)	468 (84,8%)
	Органические заболевания (F0)	32 (5,8%)
	Аффективные расстройства (F3)	31 (5,6%)
	Расстройства личности (F7)	21 (3,8%)

Примечание
1 — доверительный интервал (при p=0,05);
2 — стандартное отклонение.

[1] Во всех случаях применялся отечественный препарат «Азалептин».

2.7. Методы наблюдения, оценки состояния больных и статистической обработки полученных данных

Обследование больных проводилось комплексно с использованием традиционных способов оценки состояния и методов, основанных на принципах доказательной медицины. Их состояние оценивалось **клиническим**, **клинико-психопатологическим** и **клинико-катамнестическим методами** [Морозов В.М., 1961; Снежневский А.В., 1983, 1999; Менделевич В.Д., 1997; Морозов Г.В., Шумский Н.Г., 1998; Ткаченко А.А., 2008]. Использовались **стандартизированные рейтинговые шкалы** и опросники (Positive and Negative Syndrome Scale, Personal and Social Performance Scale, Udvald for Kliniske Undersogelser Scale, Morisky self-report Scale) [Morisky D.E. et al., 1986; Lingjaerde O. et al., 1987; Kay S.R. et al., 1992; Morosini P.L. et al., 2000]. Таким образом, с некоторой долей условности, был достигнут компромисс между различными точками зрения на методику проведения научных исследований в психиатрии (см. Раздел 1.1). Их традиционный способ (клиническое наблюдение и описание с дальнейшим сравнением качественных признаков и их статистической обработкой) сочетался с методикой, в основе которой лежат принципы доказательной медицины (стандартизированная количественная оценка состояния больных и ее статистическая обработка).

Была разработана специальная **карта обследования** больных, которая заполнялась регулярно при проведении динамического наблюдения. Она включала в себя:

1. Анкетные и демографические данные:
   а) ФИО;
   в) координаты больного и близких родственников;
   г) пол;
   д) возраст.

2. Клиническая характеристика состояния больного:
   а) диагноз.

В соответствии с отечественной классификацией синдромальных форм и типов течения шизофрении и МКБ-10 [Снежневский А.В., 1960; Наджаров Р.А., 1969, 1972; Наджаров Р.А. и соавт., 1983, 1988; Менделевич В.Д., 1997; Тиганов А.С., 1997, 1999; Международная классификация болезней, 1994; Чуркин А.А. и соавт., 2004];

б) длительность заболевания (лет);

в) синдромальная квалификация состояния больного.

В соответствии с глоссарием «Стандартизованные синдромы унификации клинической оценки состояния больных шизофренией» [Жариков Н.М., Либерман Ю.И., 1970];

г) период активности болезни:
— приступ / обострение;
— ремиссия.

В настоящее время использование стандартизованных критериев ремиссии, недавно предложенных Andreason N.C. и соавт. (2005), пока представляется не вполне оправданным (см. Раздел 1.1). Поэтому мы использовали более традиционную трактовку этого понятия, основанную в большей степени на клиническом методе. При каждой форме заболевания (параноидная, в виде приступов, вялотекущая) критерии ремиссии несколько различались. Они представлены в соответствующих разделах, посвященных изучению эффективности купирующей терапии.

— манифестация (длительность заболевания не более 1 года);

— активное течение (длительность заболевания 1–10 лет и более, преобладание продуктивных расстройств, отчетливые периоды обострений)

— дефект (преобладание негативных расстройств, возможность развития стертых обострений при относительной стабильности продуктивной симптоматики в структуре дефекта).

Оценка соотношения продуктивных и негативных расстройств проводилась комплексно при помощи клинического обследования и вычисления композитного индекса по шкале PANSS (вычитание суммы баллов подшкалы негативных симптомов из суммы баллов подшкалы продуктивных симптомов [Мосолов С.Н., 2001]).

3. Характеристика социального статуса больного:
   а) проживание:
      — в семье;
      — одинок;
   б) семейное положение:
      — холост;
      — женат (замужем);
   в) образование:
      — среднее;
      — среднее специальное;
      — незаконченное высшее;
      — высшее;
   г) работоспособность в связи с болезнью:
      — работает без особого снижения профессионального уровня;
      — работает со снижением профессионального уровня (резкое снижение объема выполняемой работы или снижение квалификации);
      — инвалид.

4. Характеристика проводимой терапии:

а)название нейролептика;

б) тип нейролептика:

— типичный / атипичный;

— пероральный / пролонгированный;

в) суточная (недельная — для пролонгированных форм) доза нейролептика (мг/сут);

г) дополнительные лекарственные назначения.

5. Оценка психического состояния по шкале PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale).

В соответствии с адаптированной русскоязычной версией [Мосолов С.Н., 2001]:

а) оценка по подшкале продуктивных симптомов или ее отдельным пунктам;

б) оценка по подшкале общих симптомов или ее отдельным пунктам.

Оценка продуктивной симптоматики по подшкалам PANSS positive и PANSS global проводилась как при купирующей, так и при поддерживающей терапии;

в) оценка по подшкале негативных симптомов.

Оценка негативной симптоматики проводилась для расчета композитного индекса при включении больных в исследование и в период ремиссии. Во время обострения болезни динамическая оценка негативных расстройств не проводилась, поскольку в этот период они в большей степени отражают остроту состояния и коррелируют с тяжестью продуктивной симптоматики.

6. Оценка социальной адаптации по шкале PSP (Personal and Social Performance Scale):

В соответствии с русскоязычной версией, представленной на сайте НЦПЗ РАМН [http://www.psychiatry.ru/stat.php?num=97].

7. Учет побочных эффектов по шкале UKU (Udvald for Kliniske Undersogelser Scale):

В соответствии с адаптированной русскоязычной версией [Смулевич А.Б., 2001].

Также проводилось динамическое исследование клинического анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови, ЭКГ. При необходимости проводилось рентгенологическое и ультразвуковое исследование органов грудной клетки и брюшной полости.

8. Оценка терапевтического сотрудничества:

а) оценка по опроснику Morisky self-report Scale.

В соответствии с русскоязычной версией [Данилов Д.С., Тюльпин Ю.Г., 2010];

б) данные, полученные от больных лечащим врачом во время клинической беседы;

в) данные, полученные в результате наблюдения родственников.

В динамике проводилась сравнительная **оценка эффективности** антипсихотической терапии, ее **безопасности** и **переносимости** и **терапевтического сотрудничества**.

Эффективность купирующей терапии исследовалась при помощи:

1) сравнения динамики психопатологических расстройств и изменений структуры симптомокомплексов при клиническом наблюдении;
2) сравнения средних баллов по подшкалам PANSS и совокупности некоторых симптомов (например, отражающих состояние возбуждения или депрессию);
3) сравнения степени ослабления психопатологической симптоматики по шкале PANSS или ее подшкалам;
4) сравнения количества больных со сформированной лекарственной ремиссией;
5) сравнения длительности терапии, необходимой для формирования лекарственной ремиссии.

Эффективность длительной **поддерживающей терапии** исследовалась при помощи:

1) сравнения динамики психопатологических расстройств и сравнительной оценки структуры ремиссий при клиническом наблюдении;
2) сравнения средних баллов по подшкалам PANSS;
3) сравнения количества больных с повторными обострениями заболевания;
4) сравнения длительности ремиссий;
5) сравнения уровня социальной адаптации по шкале PSP.

Переносимость и **безопасность** лечения на этапе купирующей и поддерживающей терапии исследовалась при помощи:

1) сравнения частоты побочных эффектов и осложнений при клиническом наблюдении и по шкале UKU;

2) сравнения тяжести побочных эффектов и осложнений по шкале UKU;
3) сравнения значения побочных эффектов терапии для ограничения возможности проведения эффективного лечения.

Терапевтическое сотрудничество оценивалось на основании:
1) терапевтического поведения (правильности соблюдения приема лекарств, полученной в беседе с больным, родными и при заполнении опросника Morisky);
2) регулярности посещений врача;
3) связи терапевтического поведения с различными факторами.

Длительность наблюдения при купирующей терапии шизофрении, протекающей в форме приступов, и вялотекущей шизофрении составляла 10 недель (2,5 месяца), при лечении параноидной шизофрении — 12 недель (3 месяца). Состояние больных оценивалось каждые 2 недели (в некоторых случаях чаще). При поддерживающей терапии длительность наблюдения составила 36 месяцев (3 года). Некоторые больные наблюдались более длительно. Стандартизированная оценка психопатологической симптоматики и частоты обострений проводилась каждые 6 месяцев. Социальная адаптация оценивалась каждые 12 месяцев. Оценка переносимости и безопасности терапии проводилась регулярно во время очередных клинических осмотров. Терапевтическое сотрудничество оценивалось через 1 и 3 месяца после начала поддерживающей терапии, а затем каждые 3 месяца вплоть до завершения 3-летнего периода наблюдения. Перед очередной оценкой терапевтического сотрудничества проводилось комплексное клиническое обследование: изучались особенности психического состояния больных (клиническая оценка качества ремиссии, синдромальная квалификация состояния, стандартизированная оценка по шкале PANSS). Оценивалась переносимость терапии (учет побочных эффектов клиническим методом и по перечню шкалы UKU). Исследовались особенности семейного статуса пациентов (проживание в семье / одинок). Независимо двумя врачами оценивалось участие родственников в лечебном процессе (активное участие с контролем над соблюдением режима терапии / отстраненность от процесса лечения) и их отношение к терапии (понимание необходимости лечения / противодействие лечению).

Статистический анализ полученных данных проводился при помощи методов параметрической и непараметрической статистики. Статистически значимые различия между количественными ве-

личинами определялись при помощи расчета 95%, 99% или 99,9% (при p=0,05, 0,01 и 0,001) доверительных интервалов для средних значений[1],[2]. В случае если доверительные интервалы сравниваемых величин не перекрывались, то различия средних значений расценивались как статистически значимые. Напротив, если такое перекрывание наблюдалось, различия признавались статистически незначимыми. Сравнение качественных признаков проводилось при помощи проверки нулевой гипотезы об отсутствии различий частот в сравниваемых группах. Для этого после построения четырехпольной таблицы (2×2) вычислялась величина «p». Использовались методы «хи2», «хи2» с поправкой Йетса и двусторонний точный критерий Фишера. Метод «хи2» применялся в случаях, когда абсолютные частоты в четырехпольной таблице превышали «10». Хи2 с поправкой Йетса использовался, если абсолютные частоты были меньше «10». Если частота хотя бы в одной ячейке таблицы была меньше или равнялась «5», использовался двусторонний точный критерий Фишера. При $p<0,05$ нулевая гипотеза отклонялась и принималась альтернативная гипотеза о существовании различий между группами по частоте изучаемого признака. Статистическая обработка данных проводилась с учетом практических рекомендаций, изложенных в современных руководствах по анализу статистических данных [Макарова Н.В. и соавт., 2002; Тюрин Ю.Н. и соавт., 2003; Савилов Е.Д. и соавт., 2004; Реброва О.Ю., 2006; Berk K.N. et al., 2005] с использованием программ STATISTICA Version 6,0 и Microsoft Excel 2007.

[1] В дальнейшем в тексте доверительный интервал иногда будет обозначаться сокращенно «ДИ».

[2] Для расчета доверительного интервала первоначально необходимо вычисление величины стандартного отклонения, показывающего «разброс» данных относительно средней величины. В некоторых случаях при важности представления этой характеристики в работе будет приводиться ее величина, сокращенно обозначаемая «σ» или «СО».

ГЛАВА 3

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КУПИРУЮЩЕЙ (АКТИВНОЙ) ТЕРАПИИ

3.1. Эффективность краткосрочного применения атипичных нейролептиков и ее зависимость от клинических особенностей заболевания

Этот раздел посвящен изучению эффективности атипичных антипсихотических средств при купирующей (активной) терапии обострений или острых приступов шизофрении. Еще задолго до появления нового поколения нейролептиков было отмечено, что эффективность различных антипсихотических средств при купирующей терапии значительно различается (см. Разделы 1.1 и 1.4). Однако, несмотря на большой опыт применения атипичных нейролептиков, до сих пор неясно, насколько такое наблюдение справедливо в отношении этой группы лекарственных средств. Поэтому в настоящей части исследования основное внимание будет сосредоточено на **сравнении эффективности** атипичных нейролептиков при лечении **обострений различной структуры** в рамках основных форм шизофрении. При оценке эффективности лечения будут учтены основные **задачи**, которые преследует купирующая терапия, а именно:

1) устранение или ослабление тяжести продуктивной симптоматики, составляющей синдромальное «ядро» (бред, галлюцинации, кататония, онейроид, навязчивости и т.д.);
2) устранение проявлений психоза, требующих неотложной помощи, которые развиваются на фоне «ядерных» психопатологических расстройств (различные варианты возбуждения, негативизм);
3) сдерживание прогредиентности эндогенного процесса (поскольку предполагается, что быстрое своевременное купирование обострения заболевания коррелирует с более высоким качеством последующей ремиссии).

Необходимо обратить внимание, что используемые в данном разделе термины **«купирующая» и «активная» терапия** не являются полными синонимами. Традиционно термин «купирующая терапия» применяется для характеристики этапа лечебного воздействия у больных с относительно четким чередованием периодов обострений и ремиссий (шубообразная или рекуррентная шизофрения). В этом случае после отзвучания острого психоза купирующая терапия сменяется на поддерживающее лечение с возможностью значительного уменьшения доз нейролептиков. Термин «активная терапия» рационально использовать для характеристики этапа лечебного воздействия в период обострений непрерывной шизофрении (параноидная, вялотекущая). В этом случае гибкость терапевтической программы намного меньше. Для поддержания ремиссии, как правило, необходимо применение тех же доз нейролептиков, которые использовались при лечении обострения. Таким образом, у таких больных проводится непрерывная «активная» терапия.

3.1.1. Параноидная шизофрения

На этапе купирующей терапии непрерывной параноидной шизофрении проводилось сравнение эффективности нескольких атипичных нейролептиков — клозапина, рисперидона, оланзапина, кветиапина — и высокопотентных традиционных антипсихотических средств. В соответствии с этим было выделено 5 групп больных, сопоставимых по основным клинико-демографическим характеристикам. Наблюдение продолжалось 12 недель (см. Главу 2 «Материалы и методы исследования»).

Стандартизированная оценка эффективности терапии

Сравнительное изучение динамики продуктивной психотической симптоматики по подшкалам PANSS, отражающим продуктивные расстройства, показало различие эффективности терапии клозапином, рисперидоном, оланзапином, кветиапином и типичными нейролептиками с первых недель исследования.

Сразу же необходимо подчеркнуть, что сравнительная стандартизированная и клиническая оценка эффективности терапии указывали на отсутствие положительной динамики в состоянии большинства больных, принимавших кветиапин. Тяжесть психопатологических расстройств в этой группе не менялась или усиливалась. Поэтому через 4 недели наблюдения эти больные были исключены из сравнительного анализа с дальнейшим «пересмотром» терапии из-за ее неэффективности. Остальные больные завершили 12-недельный период обследования.

Сравнительная оценка выраженности психопатологических расстройств по **подшкале «продуктивных симптомов»** PANSS показала, что уже с первых недель терапия клозапином была более эффективной, чем лечение другими нейролептиками (рис. 3.1.1). Через 4 недели наблюдения его прием приводил к большему ослаблению продуктивных расстройств, чем лечение рисперидоном, оланзапином и типичными нейролептиками. Через 6 недель эти различия усиливались и достигали статистической значимости по сравнению с больными, принимавшими рисперидон и оланзапин ($p<0,05$). Такая же разница сохранялась через 8 недель наблюдения. Через 10 недель терапия клозапином была более эффективна, чем лечение не только рисперидоном и оланзапином, но и типичными нейролептиками ($p<0,05$). Такие же различия наблюдались и через 12 недель.

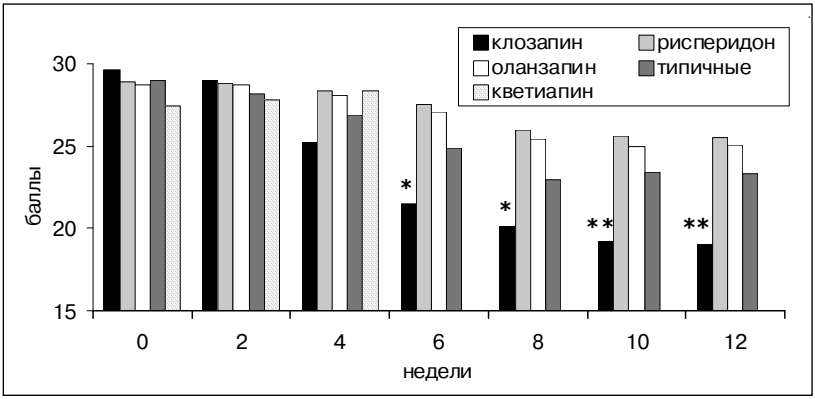
При сравнении выраженности продуктивных расстройств по подшкале PANSS positive между группами больных, принимавших рисперидон, оланзапин и типичные нейролептики, статистически значимых различий выявлено не было. Тяжесть психотической симптоматики в этих группах в течение всего периода наблюдения была примерно сопоставимой. Однако в группе больных, принимавших традиционные нейролептики, наблюдалась «тенденция» большей эффективности терапии. Более высокая эффективность применения типичных антипсихотических средств отчетливо прослеживалась при клиническом наблюдении.

Несколько иные различия были выявлены при сравнительной оценке динамики продуктивной симптоматики по **подшкале «общих симптомов»** PANSS (рис. 3.1.2). Необходимо отметить, что оценка по этой подшкале была очень важна, поскольку кроме расстройств невротического регистра она включает в себя симптомы бреда воздействия и величия («необычное содержание мыслей»), ипохондрического бреда («соматическая озабоченность») и кататонии («манерность и поза», «моторная заторможенность», «отказ от сотрудничества», «нарушения воли»), которые определяли состояние части обследованных больных. Проведенное сравнение показало, что применение клозапина приводило к более выраженному ослаблению этих расстройств, чем терапия другими антипсихотическими средствами. Уже через 4 недели при приеме клозапина их тяжесть была значительно ниже, чем при лечении рисперидоном и кветиапином ($p<0,05$). Через 6 недель лечения и вплоть до окончания наблюдения терапия клозапином была более эффективна, чем лечение рисперидоном и оланзапином ($p<0,05$). Интересно, что статистически значимых различий тяжести продуктивной симптоматики у больных, принимавших клозапин, по сравнению с пациентами, получавшими типичные нейролептики, выявлено не было.

При сравнении других групп больных статистически значимых различий в выраженности продуктивной симптоматики, оцениваемой

Рисунок 3.1.1

Динамика продуктивной симптоматики по подшкале PANSS positive (в средних баллах)



Примечание:
* — клозапин < рисперидон и оланзапин (при p<0,05).
** — клозапин < рисперидон, оланзапин и типичные нейролептики (при p<0,05).

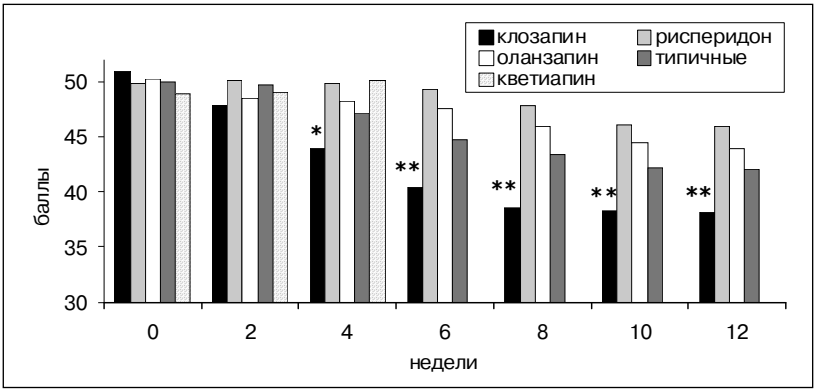
по PANSS global, не отмечалось. Однако при приеме традиционных средств наблюдалась «тенденция» большего ослабления их тяжести, чем при лечении рисперидоном и оланзапином. Выраженность продуктивной симптоматики по PANSS global у больных, принимавших рисперидон и оланзапин, в течение всего периода наблюдения была сопоставимой.

К концу наблюдения **тяжесть продуктивной симптоматики** при приеме клозапина в среднем **снизилась** на 10,6 (35,8%) и 12,8 балла (25,1%) от исходного уровня при ее суммарной оценке по подшкалам «продуктивных» и «общих» симптомов PANSS. При приеме типичных нейролептиков этот показатель составил 5,7 (19,7%) и 8 (16%) балла. В других группах ослабление тяжести продуктивных расстройств было наименьшим: при приеме рисперидона — на 3,5 (12,1%) и 4 (8%) балла, оланзапина — на 3,6 (12,5%) и 6,2 (12,4%) балла. Снижение суммарного балла по обеим подшкалам при лечении клозапином, типичными нейролептиками, рисперидоном и оланзапином составило 29,1%, 17,3%, 9,4% и 12,4% (рис. 3.1.3).

В группе больных, принимавших клозапин, разница средних баллов PANSS positive и PANSS global (исходно и через 12 недель) была статистически значимой (29,6±2,1 vs 19,0±2,0, p<0,05 и 50,9±2,6 vs 38,1±2,6, p<0,05), что доказывало эффективность терапии в обследованной группе больных. Значимые различия были выявлены

Рисунок 3.1.2

Динамика продуктивной симптоматики по подшкале PANSS global (в средних баллах)



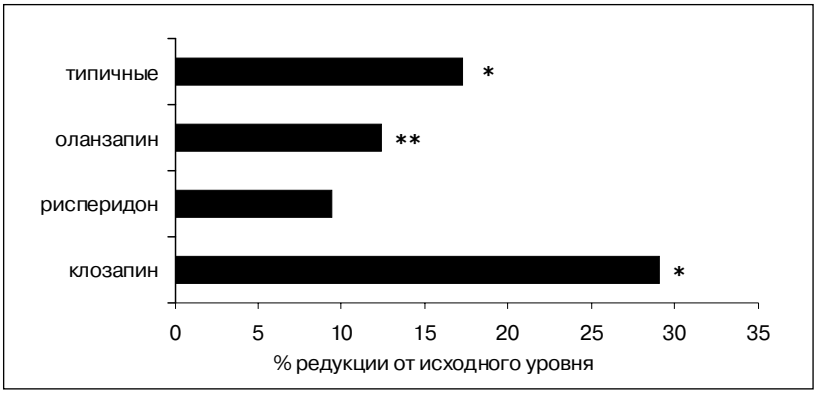
Примечание:
* — клозапин < рисперидон и кветиапин (при p<0,05).
** — клозапин < рисперидон и оланзапин (при p<0,05).

и при оценке эффективности применения типичных антипсихотических средств (29,0±2,1 vs 23,3±2,0, p<0,05 и 50,0±2,6 vs 42,0±2,5, p<0,05). При лечении рисперидоном тяжесть психопатологических расстройств исходно и через 12 недель различалась незначительно (29,0±2,2 vs 25,5±3,0 и 49,9±2,7 vs 45,9±3,0). При приеме оланзапина разница по подшкале «продуктивных симптомов» также не была статистически значимой (28,7±2,1 vs 25,1±3,0), однако по подшкале «общих расстройств» различия были значительными (50,2±2,5 vs 44,0±2,9, p<0,05). Необходимо подчеркнуть, что отсутствие статистически значимых различий при оценке динамики продуктивных расстройств при лечении рисперидоном и оланзапином не означает, что терапия была неэффективной у всех больных. У большей части пациентов эффективность такого лечения действительно была невысокой, однако наблюдались случаи значительного улучшения состояния. Подробнее этот вопрос будет обсужден при оценке клинических предикторов эффективности терапии.

Таким образом, статистическое сравнение показало, что у обследованных больных терапия клозапином приводила к наибольшему ослаблению тяжести продуктивных расстройств. Применение типичных нейролептиков было менее эффективным. Лечение рисперидоном и оланзапином сопровождалось незначительным улучшением состояния большинства больных. Терапия кветиапином в обследованной группе была неэффективной.

Рисунок 3.1.3

Степень редукции продуктивной симптоматики (% от исходного среднего суммарного балла по PANSS positive и PANSS global)



Примечание:

* — статистически значимые различия по сравнению с исходным уровнем среднего балла PANSS positive и PANSS global;

** — статистически значимые различия по сравнению с исходным уровнем среднего балла PANSS global.

Оценка эффективности терапии при клиническом наблюдении

Различия эффективности терапии клозапином, рисперидоном, оланзапином, кветиапином и типичными нейролептиками, выявленные при стандартизированной оценке, соответствовали результатам клинического наблюдения.

Оно показало, что прием клозапина приводил к значительному **ослаблению выраженности продуктивной симптоматики** у больных с различными бредовыми симптомокомплексами. Такая терапия улучшала состояние больных с паранойяльным бредом, синдромом психического автоматизма и хронической парафренией. Во всех наблюдениях отмечалось ослабление тяжести большинства расстройств, входящих в структуру этих симптомокомплексов — бреда, псевдогаллюцинаций, психических автоматизмов, возбуждения, негативизма. Наблюдалось отчетливое уменьшение выраженности нарушений стройности мышления — резонерства, символизма, соскальзываний, что свидетельствовало об определенной связи этих симптомов с обострением болезни. У больного со вторичной кататонией отмечалось значительное ослабление проявлений кататонического субступора. Двигательная активизация больного в этом случае сопровождалась появлением бредовых высказываний, ранее скрытых картиной мутизма. У большинства больных улучшение состояния не сопровождалось

формированием критики. Критика к перенесенному психозу была сформирована лишь у пациентов с паранойяльным бредом и синдромом психического автоматизма при длительности заболевания менее 1 года (манифестация эндогенного процесса).

Применение типичных нейролептиков также приводило к значительному ослаблению выраженности продуктивной симптоматики. Однако в отличие от терапии клозапином оно было менее эффективным в отношении бреда и нарушений стройности мышления, особенно при синдроме психического автоматизма. Также в первые недели лечения не отмечалось значительного ослабления возбуждения и негативизма. В отношении псевдогаллюцинаций и других психических автоматизмов эффективность типичных нейролептиков была сопоставимой с клозапином. Во всех случаях длительности болезни менее 1 года были сформированы лекарственные ремиссии довольно высокого качества со значительным ослаблением продуктивных расстройств, однако критика была восстановлена у половины таких больных.

Клиническое наблюдение отчетливо показало невысокую эффективность при лечении параноидной шизофрении рисперидона и оланзапина. Их применение было наиболее эффективным у больных с паранойяльным ипохондрическим бредом, особенно у ранее нелеченных больных и при длительности заболевания менее 1 года. Однако качество сформированных ремиссий в этих случаях было не столь высоким, как при лечении другими нейролептиками. Несмотря на значительное ослабление выраженности бредовой симптоматики, критика к перенесенным расстройствам не формировалась, сохранялась бредовая настроенность. При синдроме Кандинского — Клерамбо применение атипичных нейролептиков приводило к незначительному ослаблению яркости продуктивных расстройств. В основном уменьшалась тяжесть обманов восприятия, а не бредовой симптоматики. Рисперидон был наименее эффективен у больных с выраженными нарушениями стройности мышления при большой длительности заболевания. В таких случаях более полезным было применение оланзапина. Прием оланзапина также был более эффективен при картинах неяркого возбуждения. Терапия атипичными нейролептиками позволяла купировать обострения парафренного синдрома, но при условии преобладания в его структуре обманов восприятия. При его бредовом варианте терапия была малоэффективной. Прием рисперидона не изменил состояние больного со вторичной кататонией.

Клиническое наблюдение и статистический анализ показали, что состояние больных, принимавших клозапин, начинало улучшаться уже в первые недели лечения. В это время наблюдалось ослабление тревоги, напряженности, негативизма и возбуждения. **Положительная динамика была наиболее выражена** с 3-ей по 6-ю недели наблюдения (рис. 3.1.1 и рис. 3.1.2) преимущественно за счет уменьшения

тяжести галлюцинаторно-бредовых расстройств. При синдроме психического автоматизма и хронической парафрении состояние больных улучшалось раньше, чем при паранойяльном бреде. У больных, состояние которых определялось синдромом Кандинского — Клерамбо, в первую очередь наблюдалось ослабление выраженности психических автоматизмов (в т.ч. псевдогаллюцинаций). Редукция бреда и нарушений стройности мышления наблюдалась позже. С 7-ой недели состояние больных продолжало улучшаться, но положительная динамика становилась менее заметной. В этот период наблюдалось ослабление выраженности хронических нарушений стройности мышления.

Состояние больных, принимавших типичные нейролептики, в первые недели терапии практически не менялось (рис. 3.1.1 и рис. 3.1.2). Однако уже с 3-ей недели лечения наблюдалось заметное ослабление галлюцинаторно-бредовых расстройств, возбуждения, тревоги и напряженности. Как и при лечении клозапином, терапия типичными средствами приводила к максимальному улучшению состояния с 3-ей по 6-ю недели. В первую очередь улучшалось состояние больных с синдромом психического автоматизма и парафренией. При паранойяльном синдроме бредовая симптоматика редуцировалась позже.

При лечении рисперидоном и оланзапином динамика была иной. Продуктивные расстройства начинали редуцироваться позже, чем в других группах. Наибольшее улучшение наблюдалось через 6—10 недель (рис. 3.1.1 и рис. 3.1.2). До этого состояние больных менялось незначительно. Исключение составляли пациенты с тревогой и неярким возбуждением, принимавшие оланзапин, состояние которых улучшалось в первые недели наблюдения. Состояние больных с паранойяльным бредом, хроническим параноидом и парафренией улучшалось примерно одновременно. С 10-ой недели эффективность терапии заметно снижалась.

Анализ клинических предикторов эффективности терапии

Для определения различия индивидуальных предикторов эффективности терапии клозапином, рисперидоном, оланзапином и типичными нейролептиками было проведено сравнение **количества респондеров** с разными клиническими характеристиками. В качестве критерия, на основании которого больные относились к респондерам, было выбрано 17,3% снижение суммарного балла по подшкалам «продуктивных» и «общих» симптомов PANSS к концу наблюдения по сравнению с исходным уровнем. Это означает, что к респондерам относились больные с индивидуальным изменением этого показателя на 17,3% и более. Выбор указанного критерия эффективности терапии был связан с тем, что 17,3% редукция продуктивной симптоматики (в среднем) наблюдалась при приеме типичных нейролептиков (рис. 3.1.3), эффективность которых при лечении непрерывной параноид-

ной шизофрении была доказана многочисленными исследованиями, проведенными ранее (см. Раздел 1.1).

При приеме клозапина, рисперидона, оланзапина и типичных нейролептиков доля респондеров составила 72,7% (24 больных), 31,3% (10 больных), 32,3% (10 больных) и 58,1% (18 больных) (табл. 3.1.1). Причем при приеме клозапина их количество было значительно выше, чем при лечении рисперидоном и оланзапином (хи2 с поправкой Йетса=9,6, p=0,002; хи2 с поправкой Йетса=8,95, p=0,003). При терапии типичными нейролептиками выраженное улучшение состояния наблюдалось значительно чаще, чем при применении рисперидона (p=0,04, метод Фишера).

При сравнении групп по количеству респондеров, состояние которых определялось паранойяльным бредом, статистически значимых различий выявлено не было. Это означает, что у таких больных эффективность всех нейролептиков была примерно сопоставимой. Такой статистический вывод был подтвержден приведенным выше клиническим наблюдением. Различие заключалось лишь в том, что при приеме рисперидона и оланзапина бредовая симптоматика начинала редуцироваться позже, чем в других группах, а сформированные ремиссии были менее качественными.

При синдроме психического автоматизма и парафрении лечение клозапином чаще приводило к значительному улучшению состояния больных, чем терапия рисперидоном и оланзапином. Такие же различия были выявлены при сравнении пациентов, принимавших типичные нейролептики и рисперидон. Таким образом, при синдроме Кандинского — Клерамбо применение клозапина и типичных нейролептиков позволило улучшить состояние большей части больных, чем лечение антипсихотическими средствами нового поколения. Необходимо также отметить, что клиническое наблюдение показало большую эффективность оланзапина по сравнению с рисперидоном при сочетании галлюцинаторно-бредовой симптоматики с выраженными нарушениями стройности мышления.

При длительности заболевания менее 1 года применение всех нейролептиков улучшало состояние примерно равного количества больных. Это указывает на высокую эффективность различных атипичных и типичных антипсихотических средств у больных с манифестацией эндогенного процесса. В случае активного течения заболевания (длительность 1–10 лет, преобладание продуктивных расстройств) состояние больных, принимавших клозапин, улучшалось чаще, чем при терапии рисперидоном и оланзапином. Терапия типичными нейролептиками в этом случае была более эффективной, чем применение рисперидона. При сформированном шизофреническом дефекте статистически значимых различий между группами выявлено не было, хотя при лечении клозапином состояние больных улучшалось несколько чаще.

Таблица 3.1.1

Сравнение количества респондеров по клиническим особенностям непрерывной параноидной шизофрении

Клиническая характеристика	Клозапин	Типичные	Рисперидон	Оланзапин
Общее количество респондеров	**24 (72,7%)[1,2]**	**18 (58,1%)**	10 (31,3%)	10 (32,3%)
	клозапин > рисперидон (p=0,002, хи2=9,6), клозапин > оланзапин (p=0,003, хи2=8,95), типичные > рисперидон (p=0,04, метод Фишера)			
Паранойяльный синдром	6 (85,7%)[3]	6 (75%)	5 (71,4%)	5 (62,5%)
	статистически значимых различий между группами не выявлено			
Синдром психического автоматизма	**13 (61,9%)**	**9 (50%)**	3 (15,8%)	4 (22,2%)
	клозапин > рисперидон (p=0,004, метод Фишера), клозапин > оланзапин (p=0,02, метод Фишера), типичные > рисперидон (p=0,04, метод Фишера)			
Парафренный синдром	**5 (100%)**	3 (60%)	2 (33,3%)	1 (20%)
	клозапин > рисперидон (p=0,046, метод Фишера), клозапин > оланзапин (p=0,02, метод Фишера)			
Манифестация шизофрении (<1 года)	6 (100%)	6 (100%)	5 (71,4%)	5 (71,4%)
	статистически значимых различий между группами не выявлено			
Активное течение шизофрении (1–10 лет, преобладание продуктивных расстройств)	**14 (73,7%)**	**10 (55,6%)**	3 (16,7%)	4 (23,5%)
	клозапин > рисперидон (p=0,0008, метод Фишера) клозапин > оланзапин (p=0,007, метод Фишера) типичные > рисперидон (p=0,04, метод Фишера)			
Шизофренический дефект (>10 лет, преобладание негативных расстройств)	4 (50%)	2 (28,6%)	2 (28,6%)	1 (14,3%)
	статистически значимых различий между группами не выявлено			

Примечание:

Полужирный шрифт — значения, для которых выявлены статистически значимые различия.

1 — абсолютное и относительное число больных.

2 — в этой строке представлен % от общего числа больных в каждой группе.

3 — здесь и далее представлен % от числа больных с названной клинической характеристикой в каждой группе.

Иллюстрации представленных данных приведены в Клинических наблюдениях 1–4 (см. Главу 5).

* * *

Результаты исследования эффективности различных антипсихотических средств при лечении обострений параноидной шизофрении свидетельствуют, что эффективность атипичных нейролептиков нового поколения, клозапина и высокопотентных традиционных средств значительно различается. Клиническое наблюдение и статистический анализ полученных данных показали, что у больных этой формой заболевания наиболее полезно применение **клозапина**. Его высокая эффективность проявляется максимальным ослаблением тяжести продуктивной симптоматики в большинстве случаев. Терапия клозапином высокоэффективна при различных симптомокомплексах и различной длительности болезни. У больных с манифестацией эндогенного процесса возможно формирование критики. Терапия клозапином позволяет купировать обострение заболевания максимально быстро.

Применение при обострениях параноидной шизофрении высокопотентных **типичных нейролептиков** менее эффективно. Однако такое лечение более полезно, чем прием атипичных нейролептиков нового поколения (особенно у больных с синдромом психического автоматизма при длительном течении заболевания). Применение типичных нейролептиков, так же как и прием клозапина, приводит к улучшению состояния больных с различными галлюцинаторно-бредовыми расстройствами.

Наименее полезным при обострениях параноидной шизофрении является применение атипичных нейролептиков нового поколения (**рисперидон**, **оланзапин**). Их невысокая эффективность отчетливо прослеживается при клиническом наблюдении и подтверждается данными статистического анализа стандартизированной оценки состояния больных. Они наиболее эффективны при манифестации заболевания в виде паранойяльного синдрома. Однако в этих случаях качество сформированных ремиссий значительно ниже, чем при лечении клозапином. При активном течении болезни длительностью более 1 года эффективность рисперидона и оланзапина значительно снижается. На этом этапе применение этих нейролептиков более эффективно в отношении галлюцинаторной составляющей синдрома, а не бредовых расстройств. Терапия рисперидоном малоэффективна у больных с выраженными нарушениями стройности мышления. Оланзапин более эффективен при психомоторном возбуждении и тревоге. Применение атипичных нейролептиков нового поколения может быть полезным у некоторых больных с обострениями заболевания, развившимися на фоне шизофренического дефекта, но только

в случае отсутствия в их структуре выраженных нарушений стройности мышления. При лечении рисперидоном и оланзапином терапевтический эффект развивается позже, чем при применении других антипсихотических средств.

Терапия параноидной шизофрении **кветиапином** неэффективна у большинства больных, что проявляется отсутствием положительной динамики в их состоянии или даже усилением тяжести продуктивных расстройств. Это свидетельствует о том, что мощность кветиапина настолько мала, что его применение не позволяет «сдержать» развертывание психоза.

3.1.2. Шизофрения, протекающая в форме приступов

В этой части исследования проводилось сравнительное изучение эффективности атипичных нейролептиков клозапина, рисперидона, оланзапина и кветиапина при купирующей терапии шизофрении, протекающей в форме приступов (приступообразно-прогредиентная и рекуррентная формы). Было выделено 4 группы больных, сопоставимых по численности, демографическим и клиническим характеристикам. Наблюдение продолжалось 10 недель (см. Главу 2 «Материалы и методы исследования»).

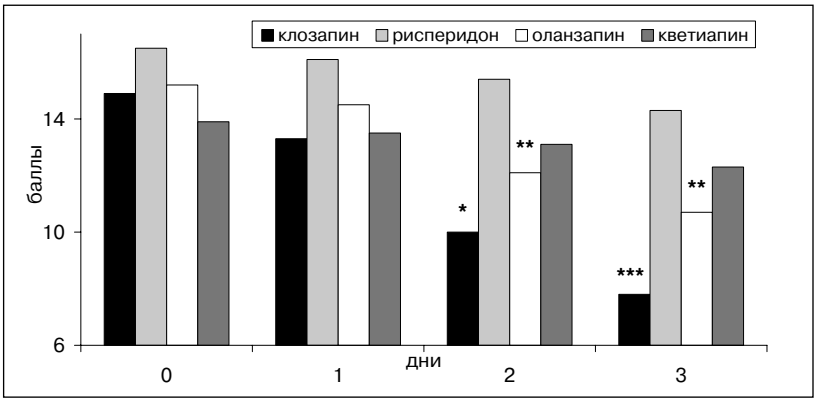
Стандартизированная оценка эффективности терапии

Хорошо известно, что острые психозы в рамках шубообразной и рекуррентной шизофрении часто сопровождаются развитием выраженного психомоторного возбуждения и отказом больных от медицинского вмешательства. Их быстрое успокоение при проведении нейролептической терапии определяет дальнейший успех лечения. Скорейшее устранение возбуждения, агрессии и негативизма способствует улучшению терапевтического сотрудничества на этапе купирующей терапии. Поэтому при изучении эффективности атипичных нейролептиков важной задачей была оценка выраженности их **седативного действия**. Для этого было проведено сравнение среднего суммарного балла по пунктам «возбуждение», «враждебность», «отказ от сотрудничества» и «агрессивность» PANSS (рис. 3.1.4).

Оказалось, что при приеме клозапина лекарственная седация была более выражена, чем при терапии другими атипичными нейролептиками. Уже через 2 дня лечения средний балл по пунктам, отражающим симптомы возбуждения в рамках острых психозов, в этой группе был значительно ниже, чем при терапии рисперидоном и кветиапином ($p<0,05$). Через 3 дня наблюдения прием клозапина был более эффективен, чем лечение не только рисперидоном и кветиапином, но и оланзапином ($p<0,05$). Терапия оланзапином была более эффек-

Рисунок 3.1.4

Динамика симптоматики возбуждения по пунктам «возбуждение», «враждебность», «отказ от сотрудничества» и «агрессивность» PANSS (в средних суммарных баллах).



Примечание:
* — клозапин < рисперидон и кветиапин (при p<0,05);
** — оланзапин < рисперидон (при p<0,05);
* * * — клозапин < рисперидон, оланзапин и кветиапин (при p<0,05).

тивной, чем применение рисперидона. Это выражалось в статистически значимых различиях между группами через 2 и 3 дня наблюдения (p<0,05). Напротив, при сравнении групп больных, принимавших рисперидон и кветиапин, оланзапин и кветиапин статистически значимых различий выявлено не было.

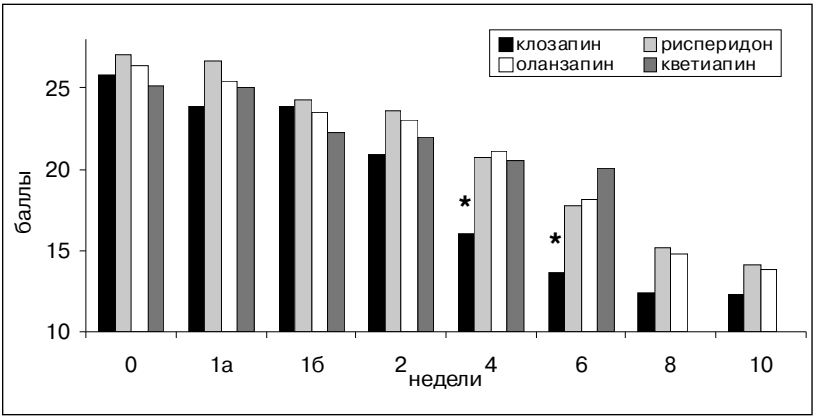
Невозможность устранения ярких вариантов возбуждения стало причиной исключения из исследования в течение 1-ой недели терапии 7 (18,9%), 5 (14,3%) и 9 (25,7%) больных, принимавших рисперидон, оланзапин и кветиапин. В группе больных, принимавших клозапин, терапия была продолжена во всех случаях. Эти различия достигали статистической значимости (клозапин<рисперидон, p=0,005, метод Фишера; клозапин<оланзапин, p=0,02, метод Фишера; клозапин<кветиапин, p=0,0007, метод Фишера). Пациенты, исключенные из дальнейшего наблюдения, относились к группе наиболее остро протекающих психотических состояний с развернутым чувственным бредом, сопровождающимся сильным возбуждением, негативизмом, агрессией и отказом от приема лекарств. Продолжение лечения этих больных рисперидоном, оланзапином и кветиапином было бессмысленно из-за невозможности сдерживания деструктивного поведения даже при комбинации нейролептика с парентеральным введением транквилизаторов.

Динамическое сравнение выраженности продуктивной симптоматики в обследованных группах показало, что терапия клозапином приводила к большему ослаблению проявлений психоза, чем лечение другими атипичными нейролептиками (рис. 3.1.5).

Через 4 недели лечения средний балл по **подшкале продуктивных симптомов PANSS** при приеме клозапина был значительно ниже, чем при лечении рисперидоном, оланзапином и кветиапином ($p<0,05$). Через 6 недель терапии статистически значимые различия между группами сохранялись ($p<0,05$). Однако в дальнейшем через 8 и 10 недель тяжесть продуктивной симптоматики при приеме всех нейролептиков становилась примерно сопоставимой, хотя при лечении клозапином она была выражена в несколько меньшей степени. Статистически значимых различий между группами больных, принимавших рисперидон и оланзапин, выявлено не было. Поскольку состояние больных, принимавших кветиапин, в течение 6 недель наблюдения менялось незначительно, у большинства из них терапия была пересмотрена из-за ее низкой эффективности. Через 6 недель наблюдения эта группа была исключена из дальнейшего сравнения.

Рисунок 3.1.5

Динамика продуктивной симптоматики по подшкале PANSS positive (в средних баллах)



Примечание:

* — клозапин < рисперидон, оланзапин, кветиапин ($p<0,05$);

1а — тяжесть продуктивной симптоматики через 1 неделю в группах, сформированных первоначально;

1б — тяжесть продуктивной симптоматики через 1 неделю после исключения больных с выраженным психомоторным возбуждением, принимавших рисперидон, оланзапин и кветиапин.

Представленные выше результаты сравнения тяжести продуктивных расстройств могли быть искажены из-за выбывания из исследования в течение 1-ой недели больных с выраженным возбуждением, принимавших рисперидон, оланзапин и кветиапин. Поэтому для исключения фактора утраты сопоставимости групп из статистического анализа было принудительно исключено 8 (21,1%) больных с наиболее острыми психозами, лечившихся клозапином. Несмотря на это, повторный статистический анализ вновь показал, что прием клозапина приводил к большему ослаблению психотической симптоматики. Через 4 недели средний балл по подшкале продуктивных расстройств PANSS при приеме этого нейролептика был значительно ниже, чем при лечении рисперидоном, оланзапином и кветиапином (15,5±1,2 vs 20,7±1,9 vs 21,1±2,1 vs 20,5±2,0; $p<0,05$). Через 6 недель наблюдения отмеченные различия сохранялись (12,9±1,5 vs 17,8±2,1 vs 18,1±2,1 vs 20,1±2,5; $p<0,05$).

Степень ослабления продуктивной симптоматики при проведении купирующей терапии клозапином, рисперидоном и оланзапином была примерно равной и составила 13,5 (52,3%), 13 (48%) и 12,6 (47,7%) балла от ее исходной тяжести. В каждой группе различия тяжести продуктивных расстройств в начале и в конце наблюдения были статистически значимыми. При приеме клозапина эта разница составила 25,8±2,2 vs 12,3±1,3 ($p<0,05$), рисперидона — 27,1±2,1 vs 14,1±1,5 ($p<0,05$), оланзапина — 26,4±1,8 vs 13,8±1,6 ($p<0,05$). Это указывало на то, что нейролептическая терапия была эффективна в каждой группе больных. Однако необходимо помнить об исключении из исследования части пациентов с наиболее острыми развернутыми психозами, принимавших рисперидон и оланзапин из-за неэффективности лечения.

Таким образом, статистическое сравнение показало, что общая эффективность купирующей терапии клозапином, рисперидоном и оланзапином у обследованных больных была сопоставимой. Это выражалось в отсутствии статистически значимых различий тяжести продуктивных расстройств между группами через 10 недель лечения. Однако в процессе наблюдения между ними были выявлены различия, что имеет большое практическое значение. При приеме клозапина наблюдалось наибольшее ослабление психомоторного возбуждения, тогда как в других группах выраженность седативного действия была недостаточной. Терапия клозапином приводила к максимально быстрой редукции основных проявлений продуктивной симптоматики — в течение 4–6 недель. В других группах для достижения максимального улучшения требовалось 6–8 недель. Купирующая терапия кветиапином у большинства больных обследованной группы была неэффективной.

Оценка эффективности терапии при клиническом наблюдении

Статистические различия между обследованными группами при стандартизированной оценке состояния больных подтверждались результатами клинического наблюдения. Оно показало, что у больных, принимавших клозапин, отмечалось быстрое **ослабление психотического возбуждения**. Выраженный седативный эффект развивался уже после первых приемов нейролептика. При наиболее острых развернутых психозах терапия клозапином приводила к заметному успокоению больных в течение нескольких суток. Наблюдалось значительное ослабление возбуждения и негативизма. При необходимости достигалось состояние медикаментозного сна. Терапия оланзапином и кветиапином сопровождалась слабым седативным действием. Их применение было эффективно у пациентов с психотической тревогой или слабым, рудиментарным возбуждением без агрессии и негативизма. При его ярких вариантах прием этих нейролептиков был малоэффективен. Терапия рисперидоном почти не вызывала лекарственной седации. Дополнительное назначение транквилизаторов приводило к ослаблению психотической тревоги, развивающейся на начальных стадиях психоза, но почти не влияло на тяжесть психомоторного возбуждения при развернутом чувственном бреде. При комбинации нейролептика и транквилизатора отмечалось лишь кратковременное успокоение больных (в течение 0,5–1,5 часов) с быстрым, порой моментальным нарастанием возбуждения до исходной картины. В случае выраженного негативизма и отказа от принятия медицинской помощи картина возбуждения была даже ярче той, которая наблюдалась изначально. Это было связано с осознанием больными факта введения психотропных препаратов.

Клиническое наблюдение показало, что при лечении клозапином наблюдалась быстрая **редукция продуктивной симптоматики, составляющей «синдромальное ядро»** (чувственный бред, псевдогаллюцинации, иллюзорные узнавания, психотическая дереализация, нарушения стройности мышления). Причем обычно в первую очередь происходило ослабление обманов восприятия (псевдогаллюцинации, иллюзорные узнавания), а уже затем — бреда и острых нарушений стройности мышления. В случаях, при которых длительное течение шизофрении сопровождалось хроническими нарушениями ассоциативного процесса, наблюдалось снижение их тяжести[1]. При приеме рисперидона и оланзапина состояние больных улучшалось гораздо медленнее. Клиническое наблюдение свидетельствовало примерно о равной эффективности этих нейролептиков в отношении синдромо-

[1] Таких наблюдений было немного (всего 4 больных), поскольку при длительном течении шубообразной и рекуррентной шизофрении обычно формируется дефект по типу «простого дефицита» без выраженных нарушений стройности мышления.

образующих продуктивных расстройств. Обращает внимание, что такая терапия была довольно эффективной в отношении обманов восприятия (псевдогаллюцинации, иллюзорные узнавания), однако бредовая симптоматика редуцировалась в меньшей степени. Состояние пациентов, принимавших кветиапин, менялось незначительно. Несмотря на ослабление возбуждения, «ядро» симптомокомплекса у большинства больных оставалось «интактным» к лекарственному воздействию. Тяжесть галлюцинаторно-бредовых расстройств практически не менялась. Как было отмечено выше, у большинства больных этой группы терапия была пересмотрена.

Довольно примечательны данные о **скорости наступления терапевтического эффекта** при применении различных атипичных нейролептиков, полученные при помощи динамического сравнения количества респондеров. К респондерам в данном случае относились больные, у которых была сформирована критика к перенесенному психозу. Необходимо подчеркнуть, что у некоторых пациентов при длительной истории заболевания наблюдалась хронизация процесса, при которой в период ремиссии сохранялась продуктивная симптоматика. В этих случаях к респондерам относились больные, критично оценивающие переживания во время последнего острого/подострого приступа, но не симптоматику хронического течения.

Динамическая оценка количества респондеров показала, что прием клозапина приводил к более раннему формированию терапевтических ремиссий по сравнению с другими атипичными нейролептиками (табл. 3.1.2). Через 2 недели наблюдения количество больных со сформированной критикой при приеме клозапина, рисперидона и оланзапина составило 6, 1 и 1. При лечении кветиапином психоз не был купирован ни в одном случае. Через 4 недели после начала исследования терапия клозапином обеспечила формирование ремиссии еще у 7 больных, тогда как прием других нейролептиков в 4-х, 5-ти и 3-х случаях в каждой группе соответственно. К концу 6-ой недели купирующая терапия клозапином, рисперидоном, оланзапином и кветиапином была завершена у 15, 7, 6 и 4 больных. Через 2 месяца состояния ремиссии достигли еще 8 больных, принимавших клозапин, 8 пациентов, лечившихся рисперидоном, и 10 больных, получавших оланзапин. В дальнейшем к респондерам было отнесено 2, 8 и 7 пациентов, лечившихся клозапином, рисперидоном и оланзапином. Таким образом, в течение первых 6 недель наблюдения доля респондеров при приеме клозапина была выше, чем в других группах, хотя из-за небольшой численности выборок эти различия были статистически значимыми только через 6 недель наблюдения. По его завершению количество больных со сформированной лекарственной ремиссией при приеме клозапина (все пациенты — 100%) значительно превышало количество респондеров при лечении рисперидоном (28 больных — 75,7%) ($p=0,001$, метод Фишера) и оланзапином (29 больных — 82,9%) ($p=0,01$, метод Фишера). Через

10 недель купирующая терапия не была завершена (за исключением больных, выбывших из исследования в течение 1-ой недели лечения) у 2 и 1 пациента, принимавших рисперидон и оланзапин (6,7% и 3,3%). При учете пациентов, выбывших из исследования в течение 1-ой недели терапии, этот показатель составил 9 и 6 больных (24,3% и 17,1%).

Таблица 3.1.2

Динамическая оценка долей больных со сформированной терапевтической ремиссией (респондеры)

Период наблюдения	Клозапин	Рисперидон	Оланзапин	Кветиапин
2 недели	6 (15,8%)[1,2]	1 (3,3%)	1 (3,3%)	0 (0%)
	статистически значимых различий между группами не выявлено			
4 недели	7 (21,9%)[3]	4 (13,8%)	5 (17,2%)	3 (11,5%)
	статистически значимых различий между группами не выявлено			
6 недель	**15 (60%)**	7 (28%)	6 (25%)	4 (17,4%)
	клозапин > рисперидон (хи2 с поправкой Йетса=3,98, p=0,046) клозапин > оланзапин (хи2 с поправкой Йетса=4,78, p=0,03) клозапин > кветиапин (p=0,003, метод Фишера)			
8 недель	8 (80%)	8 (44,4%)	10 (55,6%)	—
	статистически значимых различий между группами не выявлено			
10 недель	2 (100%)	8 (80%)	7 (87,5%)	—
	статистически значимых различий между группами не выявлено			
Общее количество респондеров	**38 (100%)[4]**	28 (75,7%)	29 (82,9%)	—
	клозапин > рисперидон (p=0,001, метод Фишера) клозапин > оланзапин (p=0,01, метод Фишера)			
Общее количество нонреспондеров	**0 (0%)**	9 (24,3%)[5]	6 (17,1%)[6]	—
	статистическая значимость различий соответствует строке «общее количество респонедров»			

Примечание

Полужирный шрифт — значения, для которых выявлены статистически значимые различия.

1 — в этой строке рассчитывался % общего числа больных в каждой группе за вычетом пациентов, исключенных из исследования в течение 1-ой недели терапии.

2 — абсолютное и относительное число больных.

3 — здесь и далее рассчитывался % от числа нонреспондеров на момент предыдущего осмотра. В ячейках четырехпольной таблицы (2×2) количество респондеров и нонреспондеров также рассчитывалось от числа нонреспондеров на момент предыдущего осмотра.

4 — здесь и далее представлен % от общего числа больных в группе.

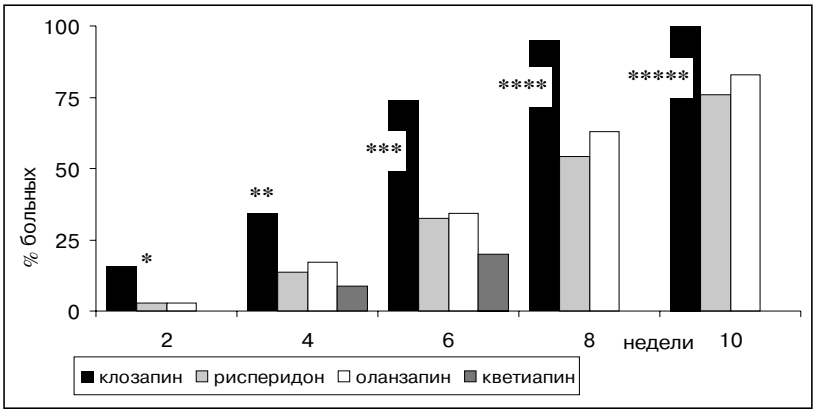
5 — в т.ч. 7 нонреспондеров, выбывших из исследования в течение 1-ой недели терапии.

6 — в т.ч. 5 нонреспондеров, выбывших из исследования в течение 1-ой недели терапии.

Более показательны результаты сравнения групп по общему числу больных со сформированной ремиссией (накопленная доля респондеров от числа больных, первоначально включенных в исследование) (рис. 3.1.6). Через 2 и 4 недели терапия клозапином приводила к формированию ремиссий у 6 и 13 больных (15,8% и 34,2%), что значительно превышало этот показатель при лечении кветиапином (0 и 3 больных — 0% и 8,6%). Через 6 недель наблюдения количество респондеров при приеме клозапина составило 28 (73,7%), рисперидона — 12 (32,4%), оланзапина — 12 (34,3%) и кветиапина — 7 (20%). Статистически значимые различия были выявлены при сравнении группы больных, принимавших клозапин, со всеми другими группами. С этого момента статистически значимая разница сохранялась вплоть до окончания наблюдения. Через 8 недель количество респондеров при приеме клозапина, рисперидона и оланзапина составило 36 (94,7%), 20 (54,1%) и 22 (62,9%). Накопленная доля респондеров через 10 недель терапии представлена выше в строке «общее количество респондеров» таблицы 3.1.2.

Рисунок 3.1.6

Динамическая оценка накопленных долей больных со сформированной терапевтической ремиссией (накопленное количество респондеров от числа больных, первоначально включенных в исследование)



Примечание:

* — клозапин > кветиапин (p=0,03, метод Фишера);

** — клозапин > кветиапин (p=0,01, метод Фишера);

*** — клозапин > рисперидон (хи2=12,82, p=0,0003), оланзапин (хи2=11,42, p=0,0007) и кветиапин (хи2 с поправкой Йетса=18,94, p=0,0000);

**** — клозапин > рисперидон (p=0,0000, метод Фишера) и оланзапин (p=0,001, метод Фишера);

***** — статистически значимые различия представлены в строке «общее количество респондеров» таблицы 3.1.2.

Анализ клинических предикторов эффективности терапии

Для определения различия клинических предикторов эффективности клозапина, рисперидона, оланзапина и кветиапина было проведено динамическое **сравнение респондеров по особенностям их состояния**.

Проведенный анализ показал, что через 2 недели нейролептическая терапия приводила к формированию ремиссий у больных с инициальными проявлениями психотических состояний (бредовое настроение и бредовое восприятие) в виде психотической тревоги, деперсонализации, дереализации, отрывочных единичных обманов восприятия. При приеме клозапина таких респондеров в это время было намного больше, чем в других группах (табл. 3.1.3).

Таблица 3.1.3

Динамическое сравнение респондеров по клиническим особенностям заболевания

Период наблюдения	Клиническая характеристика[1]	Клозапин	Рисперидон	Оланзапин	Кветиапин
2 недели	ИПОП	**6 (100%)[2]**	1 (20%)	1 (16,7%)	0 (0%)
	клозапин > рисперидон и оланзапин (p=0,02, метод Фишера) клозапин > кветиапин (p=0,002, метод Фишера)				
4 недели	ИПОП	—	4 (100%)[3]	5 (100%)	3 (60%)
	статистически значимых различий между группами не выявлено				
	РОП	2 (8,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	статистически значимых различий между группами не выявлено				
	СПОП	**5 (62,5%)**	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	клозапин > рисперидон (p=0,009, метод Фишера) клозапин > оланзапин и кветиапин (p=0,03, метод Фишера)				
6 недель	ИПОП	—	—	—	2 (100%)
	статистическое сравнение не проводилось				
	РОП	**12 (54,5%)**	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	клозапин > рисперидон и оланзапин (p=0,0003, метод Фишера) клозапин > кветиапин (p=0,0007, метод Фишера)				
	СПОП	3 (100%)	7 (77,8%)	6 (75%)	2 (28,6%)
	статистически значимых различий между группами не выявлено				
8 недель	РОП	8 (80%)	7 (43,8%)	8 (50%)	—
	статистически значимых различий между группами не выявлено				
	СПОП	—	1 (50%)	2 (100%)	—
	статистически значимых различий между группами не выявлено				
10 недель	РОП	2 (100%)	8 (88,9%)	7 (87,5%)	—
	статистически значимых различий между группами не выявлено				

Окончание таблицы 3.1.3

Период наблюдения	Клиническая характеристика[1]	Клозапин	Рисперидон	Оланзапин	Кветиапин
Общее число респондеров	ИПОП	6 (100%)	5 (100%)	6 (100%)	5 (100%)
	статистически значимых различий между группами не выявлено				
	РОП	**24 (100%)**	15 (78,3%)	15 (71,4%)	—
	клозапин > рисперидон (p=0,002, метод Фишера) клозапин > оланзапин (p=0,007, метод Фишера)				
	СПОП	8 (100%)	8 (88,9%)	8 (100%)	—[4]
	статистически значимых различий между группами не выявлено				

Примечание:

Полужирный шрифт — значения, для которых выявлены статистически значимые различия.

1 — ИПОП: инициальные проявления острых психозов; РОП: развернутые острые психозы; СПОП: стертые подострые психозы при длительном течении шизофрении.

2 — абсолютное и относительное число больных.

3 — во всех ячейках таблицы рассчитан % от числа нонреспондеров с данной клинической характеристикой на момент предыдущего осмотра. В ячейках четырехпольной таблицы (2×2) количество респондеров и нонреспондеров также рассчитывалось от числа нонреспондеров на момент предыдущего осмотра.

4 — несмотря на то, что было 2 наблюдения высокой эффективности кветиапина при стертых подострых психозах, сравнение с этой группой не проводилось, поскольку большая часть больных была исключена из исследования.

Через 4 недели терапии клозапином ремиссии начинали формироваться у больных со стертыми обострениями, развившимися при длительном течении шизофрении. В других группах таких наблюдений в это время не было. Между группами выявлены статистически значимые различия. Прием клозапина также приводил к значительному улучшению состояния небольшой части пациентов с острыми развернутыми психозами, в структуре которых преобладала растерянность, аффект недоумения, а не психомоторное возбуждение. Прием рисперидона, оланзапина и кветиапина в этот период был эффективен только при начальных проявлениях приступов болезни.

Через 6 недель терапия клозапином приводила к формированию ремиссий при острых психозах с растерянностью или слабым возбуждением. Также ремиссии начинали формироваться у больных с развернутыми психозами, при которых галлюцинаторно-бредовая симптоматика сочеталась с тяжелым возбуждением и негативизмом (острый параноид и острая парафрения). В других группах таких случаев не наблюдалось. Между группами больных, принимавших клозапин и другие нейролептики, были выявлены статистически значимые

различия. Также ремиссии при приеме клозапина формировались при подострых приступах у больных с длительным течением болезни. Их отличительной особенностью была большáя выраженность нарушений стройности мышления, связанных, скорее, не с острой фазой заболевания, а с его хроническим течением. Терапия рисперидоном, оланзапином и кветиапином улучшала состояние больных с подострыми психозами на фоне длительно текущей шизофрении. Однако в их структуре хронические нарушения ассоциативного процесса, как правило, отсутствовали.

Через 8–10 недель терапии клозапином ремиссии продолжали формироваться у больных с наиболее остро протекающими психотическими состояниями. Прием рисперидона и оланзапина также улучшал состояние больных с острыми психозами. Но в их структуре преобладало не яркое возбуждение и негативизм, а растерянность, недоумение. Необходимо напомнить, что у больных с острым параноидом и острой парафренией, протекающих с выраженным деструктивным поведением и агрессией, терапия рисперидоном, оланзапином и кветиапином была прекращена ранее из-за ее неэффективности.

Сравнение общего количества респондеров с различными проявлениями заболевания показало, что в течение 10 недель терапия всеми атипичными нейролептиками одинаково часто улучшала состояние больных с инициальными проявлениями психозов и с подострыми психозами при длительном течении шизофрении. При развернутых психотических состояниях применение клозапина было более эффективным, чем лечение рисперидоном и оланзапином.

Клинические наблюдения 5–8 иллюстрируют представленные результаты (см. Главу 5).

* * *

Представленные результаты свидетельствуют о различии эффективности клозапина, рисперидона, оланзапина и кветиапина при лечении острых психозов, развивающихся при шубообразной и рекуррентной шизофрении. Динамическое клиническое наблюдение, стандартизированная оценка состояния больных и статистический анализ полученных данных показали, что у этой группы больных наиболее эффективна терапия **клозапином**. Его назначение позволяет добиться максимального снижения тяжести продуктивной психотической симптоматики и приводит к скорейшему обрыву психоза. Большое преимущество такой терапии заключается в выраженном ослаблении психомоторного возбуждения и деструктивного поведения, что при лечении острых приступов шизофрении трудно переоценить. Терапия клозапином эффективна при различных синдромальных вариантах острых психозов, начиная от этапа бредового настроения до развернутых «острейших» параноидов и парафрений. У большинства боль-

ных наблюдается «расслоение» синдрома, при котором прежде происходит ослабление обманов восприятия, а уже затем острого бреда. Применение этого нейролептика эффективно не только в отношении продуктивных расстройств, определяющих острую фазу заболевания, но и хронической психопатологической симптоматики при ее длительном течении.

Терапия острых приступов шизофрении **рисперидоном** и **оланзапином** менее эффективна. Она наиболее полезна на начальных этапах острых приступов болезни, при которых состояние больных определяется тревогой, деперсонализацией, дереализацией, бредовой настроенностью, отрывочными обманами восприятия. В этом случае назначение рисперидона или оланзапина позволяет остановить дальнейшее развертывание психотического состояния, ослабляет психопатологические расстройства и приводит к формированию терапевтической ремиссии. Терапия эффективна при подострых состояниях, развивающихся при длительном течении эндогенного процесса, особенно при отсутствии в структуре симптомокомплекса хронических продуктивных расстройств и выраженных нарушений стройности мышления. При развернутых психозах эффективность рисперидона и оланзапина ограничивается случаями, протекающими без яркого психомоторного возбуждения, негативизма и агрессии, а скорее с аффектом растерянности. При выраженном возбуждении применение атипичных нейролептиков нового поколения не приводит к значительному улучшению состояния больных. Обычно терапию приходится отменять из-за ее недостаточного седативного действия даже при комбинации нейролептиков с транквилизаторами. Прием оланзапина ослабляет психотическую тревогу как при развертывании психоза, так и в структуре развернутого приступа без возбуждения. Во всех случаях высокой эффективности рисперидона и оланзапина для достижения терапевтического эффекта требуется более длительное время, чем при применении клозапина.

Применение при острых приступах шизофрении **кветиапина** наименее эффективно. В большинстве случаев такая терапия не позволяет значительно ослабить чувственный бред, обманы восприятия, острые нарушения стройности мышления и другие продуктивные расстройства при развернутых острых психозах. Его назначение не приводит к ослаблению яркого психомоторного возбуждения. Применение кветиапина полезно лишь у больных на начальных этапах бредообразования, особенно если в структуре синдрома присутствует психотическая тревога или рудиментарное возбуждение без агрессии и негативизма. Однако для наступления заметного улучшения требуется значительное время. При подострых приступах, развивающихся у пациентов с длительной историей заболевания, терапия кветиапином малоэффективна.

3.1.3. Вялотекущая шизофрения

У больных с обострениями вялотекущей шизофрении (шизотипическое расстройство) проводилось сравнительное изучение эффективности 4 атипичных нейролептиков — клозапина, рисперидона, оланзапина и кветиапина. Для этого были сформированы 4 группы пациентов, сопоставимые по основным клиническим и демографическим характеристикам. Наблюдение продолжалось 10 недель (см. Главу 2 «Материалы и методы исследования»).

Стандартизированная оценка эффективности терапии

Рассмотрение вопроса об эффективности атипичных нейролептиков при лечении вялотекущей шизофрении целесообразно начать с оценки динамики продуктивной симптоматики по **подшкале «общих симптомов»** PANSS. Именно она отражает большинство синдромообразующих психопатологических расстройств невротического регистра (неврозоподобная, психопатоподобная, аффективная симптоматика), определяющих состояние таких больных.

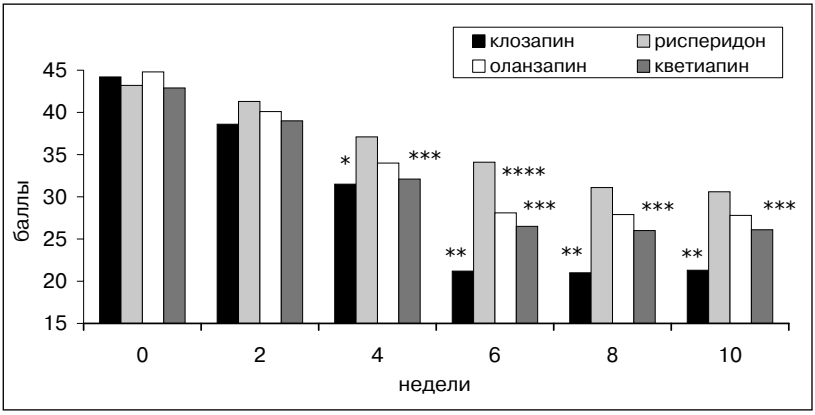
При сравнительной оценке динамики продуктивной симптоматики невротического уровня (подшкала «общих симптомов» PANSS) были выявлены следующие различия. Уже с первых недель терапия клозапином была более эффективной, чем лечение другими нейролептиками (рис. 3.1.7). Через 4 недели наблюдения выраженность продуктивной симптоматики в этой группе больных была значительно ниже, чем при приеме рисперидона ($p<0,05$). Через 6 недель и вплоть до окончания наблюдения прием клозапина приводил к более значительному ослаблению продуктивных расстройств невротического регистра, чем терапия атипичными нейролептиками нового поколения — рисперидоном, оланзапином и кветиапином ($p<0,05$).

Эффективность терапии в группе больных, принимавших кветиапин, была ниже, чем у пациентов, получавших клозапин. Однако его применение приводило к большему ослаблению продуктивной симптоматики, чем лечение другими атипичными нейролептиками. Через 4 недели наблюдения тяжесть этих расстройств была значительно меньшей, чем у больных, принимавших рисперидон ($p<0,05$). Такие же различия наблюдались через 8 и 10 недель. Статистически значимой разницы по сравнению с больными, получавшими оланзапин, выявлено не было. Тяжесть психопатологической симптоматики в обеих группах была примерно сопоставимой.

Стандартизированная оценка показала, что терапия оланзапином в меньшей степени способствовала ослаблению тяжести неврозоподобных и психопатоподобных расстройств, чем лечение клозапином. Однако прием оланзапина был более эффективен, чем терапия рисперидоном. Через 6 недель наблюдения между этими группами были

Рисунок 3.1.7

Динамика продуктивной симптоматики по подшкале PANSS global (в средних баллах)



Примечание:
* — клозапин < рисперидон (при p<0,05);
** — клозапин < рисперидон, оланзапин и кветиапин (при p<0,05);
*** — кветиапин < рисперидон (при p<0,05);
**** — оланзапин < рисперидон (при p<0,05).

выявлены статистически значимые различия (p<0,05). При сравнении групп больных, принимавших оланзапин и кветиапин, статистически значимой разницы не отмечалось. В целом их эффективность была примерно сопоставимой. Однако статистически значимые различия между группами, получавшими кветиапин и рисперидон, выявлялись с 4-ой по 10-ую недели лечения, тогда как при приеме оланзапина и рисперидона — только через 6 недель. Это свидетельствует о том, что оланзапин по эффективности уступает кветиапину, но превосходит рисперидон.

Применение рисперидона у обследованных больных вялотекущей шизофренией было наименее эффективным. При его назначении продуктивная симптоматика невротического регистра ослаблялась в наименьшей степени.

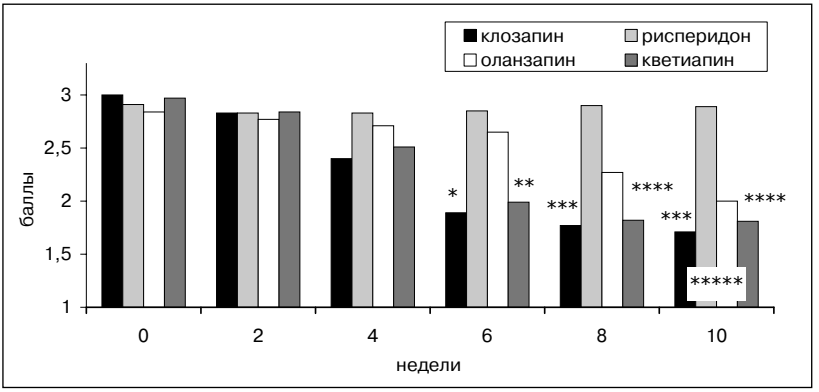
Отдельно для оценки эффективности атипичных нейролептиков при лечении вялотекущей шизофрении было проведено сравнение **тяжести аффективной симптоматики** (субдепрессия) по пункту «депрессия» подшкалы «общих симптомов» PANSS. Целесообразность такого сравнения была связана с тем, что у многих больных в структуре различных симптомокомплексов отчетливо прослеживались неглубокие аффективные колебания. Кроме того, ранее некоторые авторы указы-

вали на возможную нормотимическую активность атипичных нейролептиков (см. Раздел 1.1), хотя единой точки зрения в этом вопросе нет.

Стандартизированная оценка показала, что наибольшее улучшение настроения наблюдалось при лечении клозапином и кветиапином (рис. 3.1.8). Положительная динамика начинала отчетливо прослеживаться с 3-ей недели лечения. Через 6 недель тяжесть субдепрессии в этих группах была значительно ниже, чем при приеме рисперидона и оланзапина ($p<0,05$). Однако в дальнейшем статистически значимые различия выявлялись только по сравнению с группой больных, принимавших рисперидон ($p<0,05$). При приеме оланзапина антидепрессивное действие было менее выраженным и развивалось позже. Об этом свидетельствует статистически значимая разница по сравнению с больными, принимавшими клозапин и кветиапин, через 6 недель и ее отсутствие через 8 и 10 недель. Одновременно при сравнении с группой больных, принимавших рисперидон, различия были выявлены только к концу наблюдения ($p<0,05$). При приеме клозапина, оланзапина и кветиапина различия средних баллов в начале лечения и после его завершения были статистически значимыми (клозапин: 3,0±0,44 vs 1,71±0,25; оланзапин: 2,84±0,43 vs 2,0±0,29; кветиапин: 2,97±0,48 vs 1,81±0,26). Это свидетельствовало о безусловной эффективности этих нейролептиков в отношении субдепрессивных

Рисунок 3.1.8

Динамика тяжести субдепрессии по пункту «депрессия» подшкалы PANSS global (в средних баллах)



Примечание:
* — клозапин < рисперидон и оланзапин (при $p<0,05$);
** — кветиапин < рисперидон и оланзапин (при $p<0,05$);
*** — клозапин < рисперидон (при $p<0,05$);
**** — кветиапин < рисперидон (при $p<0,05$);
***** — оланзапин < рисперидон (при $p<0,05$).

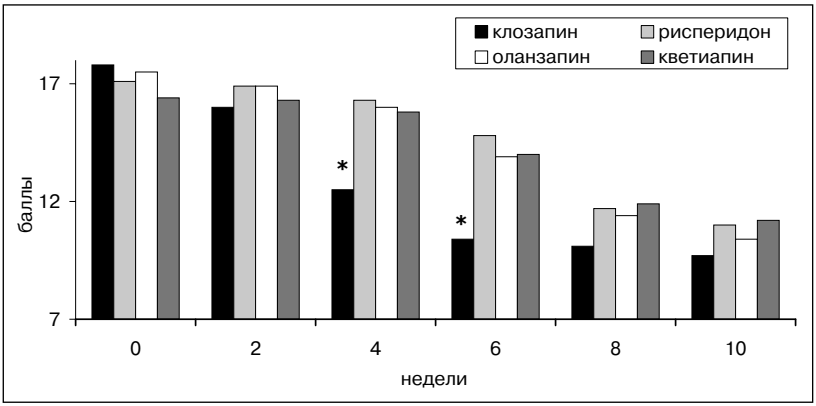
расстройств при вялотекущей шизофрении. Тяжесть аффективной симптоматики при лечении рисперидоном практически не менялась (2,91±0,45 vs 2,89±0,45), что доказывало отсутствие в профиле его действия антидепрессивного компонента. Более подробно особенности нормотимической активности атипичных нейролептиков будут обсуждены в этом разделе ниже при оценке эффективности терапии при клиническом наблюдении.

Как было отмечено в Главе 2 «Материалы и методы исследования», у некоторых больных в структуре обострений вялотекущей шизофрении выявлялась продуктивная симптоматика психотического регистра. Она носила «отрывочный», рудиментарный характер и не была определяющей для синдромологической квалификации состояния пациентов. Однако сравнительная оценка динамики этих расстройств представляется весьма важной.

При сравнительной оценке динамики **продуктивной симптоматики психотического регистра** (подшкала «продуктивных расстройств» PANSS) различия между группами были не столь значительными, как при оценке расстройств невротического уровня. Статистически значимые различия выявлялись лишь через 4 и 6 недель терапии ($p<0,05$). В этот период терапия клозапином приводила к их большему ослаблению, чем лечение другими атипичными нейролептиками (рис. 3.1.9). В дальнейшем эффективность всех антипсихотических средств была примерно сопоставимой. Это наблюдение свидетельствует о примерно равной эффективности всех атипичных нейролептиков в отно-

Рисунок 3.1.9

Динамика продуктивной симптоматики по подшкале PANSS positive (в средних баллах)



Примечание:

* — клозапин < рисперидон, оланзапин и кветиапин (при $p<0,05$).

шении «отрывочной», «субпсихотической» симптоматики, хотя можно говорить о «раннем», более быстром наступлении терапевтического эффекта при лечении клозапином.

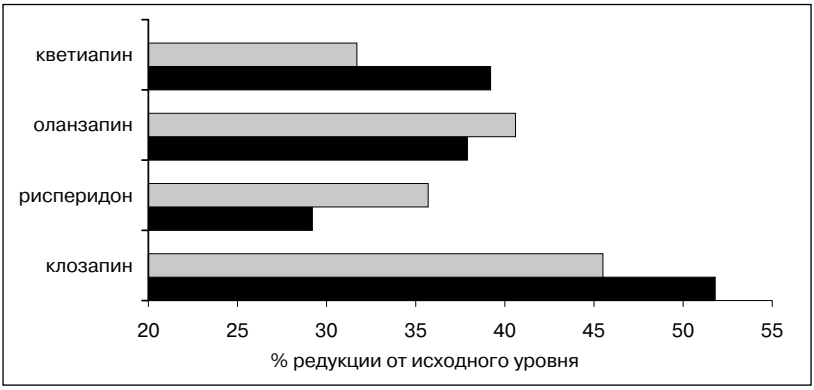
К моменту завершения наблюдения **тяжесть продуктивной симптоматики** при приеме клозапина в среднем **снизилась** на 8,1 (45,5%) и 22,9 (51,8%) балла от исходного уровня при оценке по подшкалам «продуктивных» и «общих симптомов» PANSS. При приеме рисперидона эта разница составила 6,1 (35,7%) и 12,6 (29,2%) балла. Терапия оланзапином приводила к уменьшению выраженности продуктивных расстройств на 7,1 (40,6%) и 17 (37,9%) баллов. Прием кветиапина обеспечил их ослабление на 5,2 (31,7%) и 16,8 (39,2%) балла. На рис. 3.1.10 представлено сравнение степени редукции психопатологической симптоматики в обследованных группах больных.

Во всех группах разница средних баллов по подшкалам «продуктивных» и «общих симптомов» PANSS (в начале и в конце наблюдения) была статистически значимой, что свидетельствовало о безусловной эффективности всех нейролептиков у обследованных больных. В группе пациентов, принимавших клозапин, средний балл по подшкале «продуктивных расстройств» уменьшился с 17,8±1,5 до 9,7±0,9 ($p<0,05$), по подшкале «общих симптомов» — с 44,2±2,9 до 21,3±2,7 ($p<0,05$). Статистически значимые различия были выявлены при оценке эффективности терапии рисперидоном (17,1±1,7 vs 11,0±1,1,

Рисунок 3.1.10

Степень редукции продуктивной симптоматики

(% от исходного среднего суммарного балла PANSS positive и PANSS global)*



Примечание:

* — статистически значимые различия по сравнению с исходным уровнем среднего балла PANSS positive и PANSS global выявлены во всех группах.

Серые столбцы — PANSS positive.

Черные столбцы — PANSS global.

$p<0,05$ и 43,2±2,5 vs 30,6±2,7, $p<0,05$). При лечении оланзапином эти различия были следующими: 17,5±1,7 vs 10,4±1,0, $p<0,05$ и 44,8±2,8 vs 27,8±2,3, $p<0,05$. Терапия кветиапином приводила к уменьшению среднего балла по подшкале «продуктивных расстройств» с 16,4±1,4 до 11,2±1,0 ($p<0,05$) и «общих симптомов» — с 42,9 ±1,9 до 26,1±1,7 ($p<0,05$).

Таким образом, сравнительная стандартизированная оценка тяжести психопатологической симптоматики при лечении вялотекущей шизофрении различными нейролептиками выявила следующие закономерности. Эффективность атипичных нейролептиков в отношении продуктивных расстройств невротического регистра, которые определяют состояние больных этой формой заболевания, снижалась в ряду: клозапин — кветиапин — оланзапин — рисперидон. Обращало внимание различие эффективности терапии в отношении аффективной симптоматики, которая убывала в ряду клозапин и кветиапин — оланзапин — рисперидон. Эффективность атипичных нейролептиков при лечении рудиментарных психотических симптомов была примерно сопоставимой.

Несмотря на различия между обследованными группами, можно определенно утверждать, что все атипичные средства были эффективны при лечении обострений вялотекущей шизофрении. Это было доказано статистически значимым ослаблением различных продуктивных расстройств в каждой группе больных по сравнению с исходным уровнем.

Оценка эффективности терапии при клиническом наблюдении

Различия эффективности атипичных нейролептиков, выявленные при стандартизированной оценке состояния больных, были подтверждены результатами клинического наблюдения.

Оно показало, что прием клозапина приводил к значительному **ослаблению тяжести продуктивной симптоматики** невротического уровня. Терапия улучшала состояние больных с психопатоподобным, обсессивно-фобическим, сенесто-ипохондрическим синдромами, приводила к уменьшению выраженности различных вариантов деперсонализации. Во всех случаях наблюдалось быстрое ослабление рудиментарных психотических расстройств («отрывочные» идеи отношения, рудиментарные идеи преследования, «оклики»). Причем рудиментарная психотическая симптоматика редуцировалось прежде, чем уменьшалась тяжесть расстройств невротического регистра. Применение клозапина приводило к значительному ослаблению выраженности нарушений стройности мышления, специфичных для эндогенного процесса. Обращала внимание гармоничность редукции психопатологической симптоматики, составляющей «основу» симптомокомплекса. В этом смысле наиболее показательны примеры

больных, у которых в структуре синдрома присутствовали различные расстройства невротического уровня (навязчивости, деперсонализация, нарушения поведения и, что особенно важно, субдепрессия!). Во всех случаях их ослабление происходило примерно одновременно. Исключение составляли симптомы тревоги и возбуждения при психопатоподобном поведении. Уменьшение их выраженности наблюдалось задолго до начала ослабления основной симптоматики, составляющей синдромальное «ядро». Наиболее отчетливо описанная динамика прослеживалась у больных, состояние которых определялось фобиями или истероформными расстройствами, сохраняющими аффективную окраску. Интересно, что нарушения стройности мышления были более устойчивы к терапии, чем другие симптомы. Их ослабление наблюдалось уже после редукции основных расстройств.

Терапия рисперидоном также была эффективной у больных вялотекущей шизофренией. Однако улучшение состояния было менее заметным, чем в других группах. Значительное улучшение наблюдалось лишь в части случаев. В основном это были пациенты с неврозоподобной симптоматикой (обсессивно-фобический синдром, ипохондрия, деперсонализация). Наибольшее ослабление психопатологических расстройств наблюдалось при небольшой длительности заболевания. В этих случаях удавалось достичь значительного снижения тяжести обсессивных и фобических расстройств, деперсонализации. При длительном течении болезни, когда навязчивости и фобии становились «однообразными», «застывшими», «обрастали» системой ритуалов, теряли эмоциональную окраску, применение рисперидона было фактически неэффективным. У больных с психопатоподобными расстройствами наблюдалось лишь незначительное ослабление поведенческих нарушений. Существенным недостатком такого лечения была невозможность достижения успокоения пациентов при развитии возбуждения в структуре психопатоподобного синдрома или при выраженной тревоге в случае аффективно окрашенных фобий. Даже повторные приемы нейролептика не сопровождались улучшением состояния. Обращала внимание низкая эффективность лечения у больных с нарушениями стройности мышления. Терапия рисперидоном была малоэффективной при наличии в структуре симптомокомплекса признаков субдепрессии. У некоторых больных одновременно с ослаблением «основных» продуктивных расстройств наблюдалось уменьшение тяжести субдепрессии, но во многих случаях она усиливалась. Скорее всего, это было связано с развитием трудно выявляемых и не очень выраженных побочных эффектов терапии. Однако точная верификация причин ухудшения состояния при клиническом наблюдении вызывала затруднение. Вероятно, мы сталкивались как с депрессогенным эффектом рисперидона, так и с его экстрапирамидным (гипокинезия) и общезатормаживающим действием. Наконец, приме-

нение рисперидона было довольно эффективным при «отрывочных» идеях отношения вплоть до их полного исчезновения.

Клиническое наблюдение свидетельствовало о довольно высокой эффективности терапии вялотекущей шизофрении оланзапином. Она приводила к значительному ослаблению тяжести обсессивно-фобической и деперсонализационной симптоматики. Обращала внимание ее высокая эффективность в отношении тревожно-фобических расстройств, например панических атак, что проявлялось в быстром «побледнении» аффективного компонента и дальнейшем уменьшении частоты и тяжести «пароксизмов». Также автор наблюдал случаи высокой эффективности терапии у больных с длительным течением болезни, у которых двигательные навязчивости теряли свою эмоциональную окраску и приобретали характер «застывших» ритуалов, приближающихся к субкататоническим стереотипиям (Клиническое наблюдение 11, см. Главу 5). Терапия оланзапином приводила к ослаблению истероформной симптоматики. В то же время наблюдение больного, состояние которого определялось гебоидным синдромом, свидетельствовало о недостаточной эффективности лечения, которая ограничивалась лишь незначительным успокоением с сохранением основного комплекса поведенческих расстройств без восстановления критики.

Высокоэффективным при лечении вялотекущей шизофрении было применение кветиапина. К особенностям такой терапии следует отнести «мягкий» седативный эффект без снотворного действия, который приводил к быстрому успокоению больных с тревожно-фобическими расстройствами. Также обращало внимание нормотимическое действие, которое проявлялось в уменьшении выраженности дисфорических реакций в рамках психопатоподобного синдрома. Довольно ярко оно проявлялось у больных, у которых в структуре обострений, наряду с фобиями и деперсонализацией, отчетливо прослеживалась картина субдепрессии. Как и при терапии клозапином, прием кветиапина улучшал настроение одновременно с ослаблением других психопатологических расстройств, т.е. наблюдалась гармоничная редукция основных составляющих синдрома. Это означает, что снижение тяжести субдепрессии, скорее, нужно расценивать лишь как следствие антипсихотического действия кветиапина, а не как его самостоятельный антидепрессивный эффект. Однако полностью исключить «самостоятельность» нормотимической активности кветиапина нельзя. На ее возможность указывает тот факт, что по эффективности в отношении пониженного аффекта кветиапин был сопоставим с клозапином, а в отношении других продуктивных расстройств уступал ему.

Клиническое наблюдение показало, что состояние больных, принимавших клозапин и кветиапин, **начинало улучшаться раньше**,

чем в других группах. Уже в первые дни после начала терапии происходило ослабление тревоги или психопатоподобного возбуждения. Затем редуцировались «отрывочные» психотические симптомы. Вслед за этим наблюдалось ослабление тяжести деперсонализации, навязчивостей, нарушений поведения, субдепрессии. В последнюю очередь при приеме клозапина наблюдалось ослабление нарушений мышления. Положительная динамика наиболее отчетливо прослеживалась с 2-ой по 6-ю недели наблюдения. Затем состояние больных продолжало улучшаться, но положительная динамика становилась менее заметной.

При лечении рисперидоном и оланзапином состояние больных начинало **улучшаться** несколько **позже**. В первые дни наблюдения прием оланзапина приводил к ослаблению тревоги и рудиментарного возбуждения. Этот эффект носил сугубо симптоматический характер, поскольку выраженность обсессивно-фобической и психопатоподобной симптоматики почти не менялась. Ослабление выраженности, расстройств, составляющих синдромальное «ядро», наблюдалось до 9-ой недели лечения. Ослабления нарушений стройности мышления, свидетельствующих о хроническом течении шизофрении, при терапии рисперидоном не наблюдалось. Однако она была эффективной в отношении нарушений ассоциативного процесса, развившихся в структуре обострений болезни. При лечении оланзапином этот эффект был более заметным.

Одновременно с описанными различиями эффективности атипичных нейролептиков (степень ослабления тяжести симптоматики, скорость наступления эффекта, «тропность» к некоторым симптомокомплексам) необходимо отметить определенное сходство их терапевтического действия. Наибольшая эффективность терапии наблюдалась при тревожно-фобических, деперсонализационных и истероформных расстройствах. Наименее курабельными были обсессивные и обсессивно-фобические симптомокомплексы, лишенные яркого аффективного компонента, и гебоидная симптоматика. При лечении рисперидоном к малокурабельным также относились больные с истероформными расстройствами. Во всех группах наблюдалась четкая закономерность: с возрастанием длительности заболевания снижался терапевтический эффект.

Важно, что применение всех атипичных нейролептиков при лечении больных вялотекущей шизофренией приводило к формированию ремиссий высокого качества лишь при манифестации эндогенного процесса. В остальных случаях можно было говорить лишь об улучшении состояния в виде частичной редукции продуктивных расстройств. Как было отмечено выше, наибольшее ослабление их тяжести наблюдалось при лечении клозапином, терапия другими нейролептиками была менее эффективной.

Анализ клинических предикторов эффективности терапии

Для определения индивидуальных предикторов эффективности терапии клозапином, рисперидоном, оланзапином и кветиапином было проведено **сравнение количества респондеров** по различным клиническим характеристикам.

Необходимо отметить, что выбор критерия эффективности терапии в данном случае вызвал определенные затруднения. Традиционно в исследованиях отечественных авторов для оценки эффективности лечения использовался критерий формирования лекарственной ремиссии. Однако с позиции доказательной медицины такой подход ненадежен из-за отсутствия методов ее стандартизации. Предложенные недавно Andreason N.C. и соавт. (2005) критерии стандартизованной ремиссии пока не приемлемы для использования (см. Раздел 1.1). Для описания качества ремиссий при шизофрении с приступообразным течением мы применяли критерий формирования критики или сознания болезни (см. Раздел 3.1.2 «Шизофрения, протекающая в форме приступов»). Однако при вялотекущей шизофрении такой подход невозможен, поскольку у большинства больных критика сохранялась на высоте обострения. Также в данной части исследования не проводилось сравнение атипичных нейролептиков с традиционными средствами, эффективность которых была использована в качестве «эталона» для сравнения при параноидной шизофрении (см. Раздел 3.1.1 «Параноидная шизофрения). В связи с обозначенными трудностями в качестве критерия эффективности терапии при вялотекущей шизофрении было выбрано снижение суммарного балла по подшкале «общих» симптомов PANSS на 39,2%, которое наблюдалось при терапии кветиапином (в среднем). Использование в качестве критерия разделения больных на респондеры и нонреспондеры степени редукции симптоматики при лечении другими нейролептиками было нецелесообразным из-за их сравнительно невысокой (рисперидон, оланзапин) или высокой (клозапин) эффективности. Таким образом, при изучении предикторов эффективности различных нейролептиков при терапии вялотекущей шизофрении к респондерам относились больные с индивидуальным изменением среднего балла по подшкале PANSS global на 39,2% и более, и наоборот. При разделении больных на группы не учитывалась степень редукции продуктивной симптоматики психотического регистра (PANSS positive), поскольку эффективность всех нейролептиков в отношении этих расстройств была примерно сопоставимой.

При приеме клозапина, рисперидона, оланзапина и кветиапина доля респондеров составила 94,3% (33 больных), 45,7% (16 больных), 61,3% (19 больных) и 71% (22 больных). Причем при приеме клоза-

пина количество таких больных было значительно большим, чем при лечении рисперидоном, оланзапином и кветиапином (p=0,000, метод Фишера; p=0,002, метод Фишера; p=0,02, метод Фишера — соответственно). Между другими группами статистически значимых различий выявлено не было (табл. 3.1.4).

Таблица 3.1.4

Сравнение количества респондеров по клиническим особенностям вялотекущей шизофрении

Клиническая характеристика	Клозапин	Рисперидон	Оланзапин	Кветиапин
Общее количество респондеров	**33 (94,3%)[1,2]**	16 (45,7%)	19 (61,3%)	22 (71%)
	клозапин > рисперидон (p=0,0000, метод Фишера) клозапин > оланзапин (p=0,002, метод Фишера) клозапин > кветиапин (p=0,02, метод Фишера)			
Неврозоподобная шизофрения	**23 (95,8%)[3]**	14 (53,8%)	16 (69,6%)	**19 (82,6%)**
	клозапин > рисперидон (p=0,0009, метод Фишера) клозапин > оланзапин (p=0,02, метод Фишера) кветиапин > рисперидон (p=0,04, метод Фишера)			
Обсессивно-фобический синдром	9 (90%)	5 (45,5%)	7 (70%)	10 (83,3%)
	статистически значимых различий между группами не выявлено			
Сенесто-ипохондрический синдром	**10 (100%)**	7 (58,3%)	6 (60%)	7 (77,8%)
	клозапин > рисперидон (p=0,04, метод Фишера)			
Деперсонализация	4 (100%)	2 (66,7%)	3 (100%)	2 (100%)
	статистически значимых различий между группами не выявлено.			
Психопато-подобная шизофрения	**10 (90,9%)**	2 (22,2%)	3 (37,5%)	3 (37,5%)
	клозапин > рисперидон (p=0,005, метод Фишера) клозапин > оланзапин (p=0,04, метод Фишера) клозапин > кветиапин (p=0,04, метод Фишера)			
Истероформный синдром	**9 (100%)**	2 (25%)	3 (42,9%)	3 (37,5%)
	клозапин > рисперидон (p=0,002, метод Фишера) клозапин > оланзапин (p=0,02, метод Фишера) клозапин > кветиапин (p=0,009, метод Фишера)			
Гебоидный синдром	1 (50%)	0 (%)	0 (%)	—
	статистически значимых различий между группами не выявлено			
Манифестация шизофрении (<1 года)	8 (100%)	7 (77,8%)	6 (85,7%)	5 (83,3%)
	статистически значимых различий между группами не выявлено			

Окончание таблицы 3.1.4

Клиническая характеристика	Клозапин	Рисперидон	Оланзапин	Кветиапин
Активное течение шизофрении (1–15 лет, преобладание продуктивных расстройств)	**25 (92,6%)**	9 (34,6%)	13 (54,2%)	**17 (68%)**
	клозапин > рисперидон (p=0,0000, метод Фишера) клозапин > оланзапин (p=0,003, метод Фишера) клозапин > кветиапин (p=0,04, метод Фишера) кветиапин > рисперидон (p=0,04, хи2 с поправкой Йетса)			

Примечание

Полужирный шрифт — значения, для которых выявлены статистически значимые различия.

1 — абсолютное и относительное число больных.

2 — в этой строке представлен % от общего числа больных в каждой группе.

3 — здесь и далее представлен % от числа больных с названной клинической характеристикой в каждой группе.

При сравнении групп больных неврозоподобной шизофренией были выявлены следующие различия. При лечении клозапином количество респондеров было большим, чем при терапии рисперидоном и оланзапином. При сравнении этой группы больных с группой пациентов, принимавших кветиапин, их количество было сопоставимым. Применение кветиапина было более эффективно, чем лечение рисперидоном. Других статистически значимых различий отмечено не было. Это наблюдение в целом подтверждает результаты сравнения эффективности различных нейролептиков при оценке по стандартизированным шкалам.

Сравнение количества респондеров среди больных неврозоподобной шизофренией по особенностям ведущего симптомокомплекса (обсессивно-фобический синдром, сенесто-ипохондрический синдром, деперсонализация) не позволило определить различие предикторов эффективности атипичных нейролептиков. Исключение составили пациенты с сенесто-ипохондрической симптоматикой, при которой терапия клозапином была более эффективной, чем лечение рисперидоном. Отсутствие статистически значимых различий при различных симптомокомплексах в рамках неврозоподобной шизофрении не означает безусловную сопоставимость эффективности атипичных нейролептиков, а скорее связано с малой численностью выборок. Можно ожидать, что в дальнейших исследованиях с большим количеством больных клинические предикторы будут определены.

При психопатоподобной шизофрении терапия клозапином приводила к значительному улучшению состояния у большей части боль-

ных, чем лечение другими атипичными нейролептиками. Различий между остальными группами выявлено не было. Схожие результаты были получены при сравнении больных, состояние которых определялось истероформной симптоматикой, поскольку именно они составляли основную часть изученной выборки пациентов с психопатоподобной шизофренией. Из-за малого количества обследованных больных, различий между группами по количеству респондеров, состояние которых определялось гебоидной симптоматикой, выявлено не было.

У больных с манифестацией вялотекущей шизофрении эффективность атипичных нейролептиков была примерно сопоставимой. Их применение приводило к значительному улучшению состояния почти во всех случаях. Статистически значимых различий между группами не выявлялось. Это указывает на высокую эффективность клозапина, рисперидона, оланзапина и кветиапина при лечении дебюта эндогенного процесса с вялым началом.

В случае активного течения заболевания (длительность 1–15 лет, преобладание продуктивных расстройств) применение клозапина чаще улучшало состояние больных, чем терапия рисперидоном, оланзапином или кветиапином. В свою очередь назначение кветиапина позволяло сформировать ремиссии высокого качества у большего количества больных, чем терапия рисперидоном. Других различий между группами выявлено не было. Эти наблюдение вновь подтверждают данные сравнения эффективности терапии при оценке состояния больных по стандартизированным шкалам.

В заключение необходимо отметить, что при прогрессировании вялотекущей шизофрении эффективность атипичных нейролептиков значительно снижалась. Если при ее манифестации их эффективность была примерно сопоставимой, то при длительном течении заболевания она убывала в ряду: клозапин — кветиапин — оланзапин — рисперидон.

Иллюстрация результатов настоящей части исследования приведена в Клинических наблюдениях 9–12 (см. Главу 5).

* * *

Изучение эффективности атипичных нейролептиков при лечении обострений вялотекущей шизофрении показало, что терапия клозапином, рисперидоном, оланзапином или кветиапином весьма эффективна при этой форме заболевания. У большинства больных наблюдается заметное ослабление психопатологических расстройств при определенном сходстве терапевтического действия всех нейролептиков. Наибольшая эффективность терапии наблюдается при тревожно-

фобических расстройствах и деперсонализации. Наименее курабельны обсессивные и обсессивно-фобические симптомокомплексы, лишенные яркого аффективного компонента, и гебоидная симптоматика. С возрастанием длительности заболевания терапевтический эффект заметно снижается. С другой стороны, можно говорить об особенностях эффективности каждого из нейролептиков (различная степень ослабления симптоматики, отличия в скорости наступления терапевтического эффекта, различный спектр антипсихотической активности).

При лечении больных с вялым течением процесса наиболее эффективно применение **клозапина**. При его назначении наблюдается наибольшее и максимально быстрое ослабление продуктивной симптоматики невротического регистра. Терапия клозапином эффективна при обсессиях, фобиях, невротической ипохондрии, деперсонализации, нарушениях поведения в рамках неврозоподобной и психопатоподобной шизофрении. Обращает внимание его выраженное анксиолитическое действие, проявляющееся быстрым снижением тяжести тревоги (особенно при аффективно окрашенных фобиях) и возбуждения (при психопатоподобном синдроме). В случае наличия в структуре симптомокомплекса субдепрессии применение клозапина приводит к ее значительному ослаблению (вплоть до полной редукции) одновременно с уменьшением тяжести других продуктивных расстройств. Такая терапия эффективна при рудиментарных психотических расстройствах («отрывочные» идеи отношения, рудиментарные идеи преследования, «оклики»). Причем эти симптомы редуцируются прежде, чем уменьшается тяжесть расстройств невротического регистра. Назначение клозапина эффективно как при «хронических» нарушениях стройности мышления, так и при нарушениях ассоциативного процесса, развивающихся в структуре обострений.

Применение **кветиапина** при вялотекущей шизофрении менее эффективно, чем терапия клозапином, но в большей степени улучшает состояние больных, чем лечение оланзапином и рисперидоном. Терапевтический эффект развивается довольно быстро. В первые недели обращает внимание «мягкое» седативное действие, вполне достаточное для ослабления тревоги и психопатоподобного возбуждения. Снижение тяжести навязчивостей, деперсонализации и ипохондрических идей происходит позже, но в той же степени, как при применении клозапина. Одновременно значительно улучшается настроение, причем в большей степени, чем при лечении рисперидоном и оланзапином. Эффективность кветиапина в отношении «хронических» нарушений стройности мышления невысока. Но терапия высокоэффективна при отрывочной субпсихотической симптоматике и нарушениях мышления, развивающихся в структуре обострений.

Эффективность **оланзапина** при вялотекущей шизофрении схожа с эффективностью кветиапина. При такой терапии наблюдается анксиолитический эффект, столь важный для больных с тревогой в рамках различных симптомокомплексов. Наблюдается ослабление психопатологических расстройств при неврозоподобной шизофрении (особенно при манифестации процесса), хотя в меньшей степени, чем при лечении клозапином и кветиапином. Примечательна эффективность терапии при длительном течении болезни в случаях, когда навязчивости теряют эмоциональную окраску. При психопатоподобной форме заболевания эффективность оланзапина значительно ниже. Во всех случаях терапевтический эффект наступает позже, чем при назначении клозапина и кветиапина. Особенно ярко это прослеживается при оценке динамики субдепрессии. Применение оланзапина полезно при субпсихотической симптоматике.

Назначение при вялотекущей шизофрении **рисперидона** наименее эффективно. Значительное улучшение состояния наблюдается у ограниченного числа больных с манифестацией неврозоподобной шизофрении. При более длительном течении заболевания, его психопатоподобной форме эффективность рисперидона не столь высока, как других нейролептиков. Его применение не приводит к значительному ослаблению тревоги и хронических нарушений стройности мышления и может усиливать тяжесть субдепрессии. Терапевтический эффект развивается позже, чем при лечении другими атипичными нейролептиками.

3.2. Факторы, снижающие эффективность купирующей (активной) терапии (значение безопасности и переносимости лечения, роль семьи)

В предыдущем разделе было показано, что у многих больных антипсихотическая терапия не приводила к полной редукции психопатологических расстройств. Исключение составляли лишь пациенты с небольшой длительностью заболевания или с его благоприятным течением, у которых удавалось сформировать ремиссии высокого качества. Одновременно было установлено различие эффективности применения атипичных нейролептиков при различных формах шизофрении и различных симптомокомплексах. Однако применение даже самых эффективных средств не являлось залогом успешности лечебной программы. Таким образом, можно говорить о том, что антипсихотическая активность современных нейролептиков небеспредельна и во многих случаях недостаточна для эффективного влияния на проявления болезни. Подобного рода **резистентность** к терапии в большинстве случаев связана с биологическими механизмами развития

патологического процесса, а иногда с особенностями индивидуальной фармакокинетики или фармакодинамики нейролептиков у «резистентных» больных. Изучение этих сложных механизмов, вероятно, дело будущего, поскольку в настоящее время медицина для этого еще не располагает достаточным «инструментарием». Хотя уже сейчас предприняты определенные шаги. Мы не будем более подробно останавливаться на обсуждении вопросов, связанных с лекарственной резистентностью, поскольку ее изучение является прерогативой отдельного научного труда[1]. Настоящий же раздел будет посвящен изучению значения для эффективности лечебного процесса таких важных факторов, как **безопасность** и **переносимость терапии**, и **роли семьи**.

При исследовании безопасности и переносимости купирующей антипсихотической терапии мы подробно не останавливались на анализе частоты и динамики ее побочных эффектов, поскольку эти данные довольно хорошо представлены в литературе (см. Раздел 1.2). Отметим лишь, что **частота основных нежелательных явлений** при лечении клозапином, рисперидоном, оланзапином, кветиапином и типичными нейролептиками, выявленная в настоящем исследовании (табл. 3.2.1), примерно соответствовала данным, полученным ранее [Кинкулькина М.А., 2002; Мосолов С.Н., 2004; Данилов Д.С., 2005; Чомский А.Н., 2008; Читая Н.Н., 2009; American Psychiatric Association, 2004; Alvarez E. et al., 2006; McEvoy J.P. et al., 2007; и др.]. Ни у одного больного при оценке по шкале UKU не наблюдалось побочных эффектов «тяжелой степени» (3 балла) длительностью более 7 дней. Это было связано со своевременной коррекцией лечения.

Основное внимание в этой части исследования было сосредоточено на **значении нежелательных явлений**[2], развивающихся в процессе лечения, для **ограничения эффективности купирующей терапии**. Проведенное исследование показало, что такое ограничение реализовывалось через 3 механизма.

Во-первых, некоторые нежелательные явления представляли определенного рода угрозу для соматического здоровья больных. В этих случаях по «**жизненным показаниям**» приходилось пересматривать схему лечения в ущерб психическому состоянию пациентов[3].

---

[1] Более подробно проблема лекарственной резистентности обсуждалась нами в статье «Терапевтическая резистентность при шизофрении и биологические методы ее преодоления» / Журнал неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2008 – 108 (10)–81–86.

[2] Автор настоящей работы считает вполне обоснованным применение термина «нежелательное явление», используемого для описания переносимости и безопасности психофармакотерапии профессором Аведисовой А.С. (2005). Он объединяет понятия «побочный эффект» и «осложнение».

[3] В проведенном исследовании в таких случаях проводилось снижение дозы нейролептика. Случаев «замены» одного нейролептика на другой не было.

Таблица 3.2.1

Частота основных побочных эффектов атипичных нейролептиков, отмеченных при проведении купирующей терапии

Побочные эффекты[1]	Клозапин	Рисперидон	Оланзапин	Кветиапин
Эмоциональная индифферентность (1.10)[2]	6 (5,7%)[3]	**19 (18,3%)**	4 (4,1%)	1 (1%)
	рисперидон > клозапин (хи2 с поправкой Йетса=6,8, p=0,009) рисперидон > оланзапин (p=0,002, метод Фишера) рисперидон > кветиапин (p=0,0000, метод Фишера)			
Экстрапирамидные расстройства (2.1-2.6)	8 (7,5%)	**37 (35,6%)**	**19 (19,6%)**	9 (9,4%)
	рисперидон > клозапин (хи2 с поправкой Йетса=22,86, p=0,0000) рисперидон > оланзапин (хи2=6,38, p=0,01) рисперидон > кветиапин (хи2 с поправкой Йетса=17,9, p=0,0000) оланзапин > клозапин (хи2 с поправкой Йетса=5,37, p=0,02)			
Гиперсаливация (3.2)	**63 (59,4%)**	6 (5,8%)	10 (10,3%)	5 (5,2%)
	клозапин > рисперидон (хи2 с поправкой Йетса=66,12, p=0,0000) клозапин > оланзапин (хи2=53,08, p=0,0000) клозапин > кветиапин (хи2 с поправкой Йетса=63,93, p=0,0000)			
Сухость во рту (3.3)	20 (18,9%)	16 (15,4%)	**31 (32%)**	18 (18,8%)
	оланзапин > клозапин (хи2=4,61, p=0,03) оланзапин > рисперидон (хи2=7,7, p=0,006) оланзапин > кветиапин (хи2=4,44, p=0,04)			
Запоры (3.6)	**54 (50,9%)**	15 (14,4%)	**29 (29,9%)**	12 (12,5%)
	клозапин > рисперидон (хи2=28,54, p=0,0000) клозапин > оланзапин (хи2=9,28, p=0,002) клозапин > кветиапин (хи2=30,67, p=0,0000) оланзапин > рисперидон (хи2=7,03, p=0,008) оланзапин > кветиапин (хи2=8,73, p=0,003)			
Ортостатическая гипотензия (3.9)	**37 (34,9%)**	10 (9,6%)	**19 (19,6%)**	**19 (19,8%)**
	клозапин > рисперидон (хи2=19,33, p=0,0000) клозапин > оланзапин (хи2=5,95, p=0,01) клозапин > кветиапин (хи2=5,74, p=0,02) оланзапин > рисперидон (хи2=4,04, p=0,04) кветиапин > рисперидон (хи2=4,17, p=0,04)			

Примечание

Полужирный шрифт — значения, для которых выявлены статистически значимые различия.

1 — частота развития лекарственной седации не приводится, т.к. в большинстве случаев она рассматривалась как лечебный, а не побочный эффект.

2 — пункты шкалы UKU.

3 — здесь и далее представлен % от общего числа пациентов, принимавших тот или иной нейролептик.

Во-вторых, при развитии побочных эффектов больные могли испытывать той или иной степени дискомфорт, ухудшающий их общее состояние или вызывающий испуг из-за необычных ощущений. Эти нежелательные реакции не представляли опасности для здоровья. Однако их появление иногда требовало пересмотра схемы лечения часто с потерей его эффективности по **этическим соображениям**[1]. Кроме того, субъективный дискомфорт от терапии влиял на отношение к ней больных, **затрудняя формирование терапевтического сотрудничества**.

В-третьих, побочные эффекты иногда вызывали **негативное отношение** к лечению **родственников** больных. Обычно при изначальной претенциозности их высказываний оно ограничивалось лишь обсуждением опасности, значения и последствий нежелательных явлений с лечащим врачом. Однако иногда родные активно вмешивались в процесс терапии или отказывались от ее проведения. В таких случаях для продолжения лечения приходилось активно использовать методы психообразования и рациональной психотерапии родных.

К первому типу нежелательных явлений, ограничивающих возможность проведения эффективного лечения, относились опасные для здоровья (жизни) **осложнения**. Все они развивались как **последствия типичных побочных эффектов нейролептиков**, которые сами по себе угрозы для здоровья не представляли. К таким осложнениям в обследованной выборке больных относились пневмонии и ортостатические коллапсы.

Развитие **пневмоний** было отмечено у 4 больных, принимавших клозапин (3,8%). При анализе безопасности применения клозапина в более обширной выборке больных (552 наблюдения) такая связь была подтверждена автором повторно (см. Раздел 4.2.1). Всем больным назначались высокие дозы нейролептика (400—550 мг/сут). Эти пациенты входили в группу шизофрении, протекающей в форме приступов, а их состояние характеризовалось развернутыми острыми психозами с выраженным возбуждением, негативизмом, агрессией и отказом от принятия медицинской помощи. Во всех случаях проводилось быстрое наращивание дозы нейролептика в пределах 2–5 дней до той, которая была обозначена выше. Пневмония проявлялась на 5–7 дни терапии. Она развивалась одновременно по аспирационному и гипостатическому механизмам из-за аспирации слюны при выраженной гиперсаливации (2–3 балла по шкале UKU) и ограничения подвижности больных вследствие длительного меди-

[1] В проведенном исследовании в таких случаях проводилось снижение дозы нейролептика. Случаев «замены» одного нейролептика на другой не было.

каментозного сна или механической фиксации. Проведение специфического лечения (антибактериальная терапия, муколитики и отхаркивающие средства, физиотерапия) во всех случаях приводило к быстрому разрешению этого осложнения без каких-либо дальнейших последствий для здоровья больных (Клиническое наблюдение 5, см. Главу 5). При динамическом рентгенологическом исследовании наблюдалось полное разрешение очага пневмонии. В группах больных, принимавших рисперидон, оланзапин, кветиапин или типичные нейролептики, развития пневмоний отмечено не было. Необходимо подчеркнуть, что автор настоящей работы при анализе литературы встретил развернутое указание на возможность развития пневмоний только при приеме типичных антипсихотических средств. Оно приведено Авруцким Г.Я. (в соавт. с Гуровичем И.Я. и Громовой В.В.) в первом издании руководства по психофармакотерапии (1974). Авторы связывают механизм ее развития со снижением двигательной активности больных, нарушением глотания и кашлевого рефлекса, но не с гиперсаливацией.

Ортостатические коллапсы наблюдались у 7 больных, принимавших клозапин (6,7%), 1 пациента, лечившегося рисперидоном (0,96%), в 2-х случаях терапии оланзапином (2,1%), у 2 больных, принимавших кветиапин (2,1%) и в 1 случае (3,2%) терапии типичными нейролептиками (зуклопентиксол) (табл. 3.2.2). Статистически значимых различий между группами выявлено не было. У всех больных синкопальные состояния развивались после резкого вставания со стула или из лежачего положения и наблюдались однократно. Потеря сознания длилась в течение 30–90 секунд и проходила после принудительного приподнятия ног из горизонтального положения без каких-либо медикаментозных назначений. Показателем его краткосрочности был тот факт, что время потери сознания было недостаточным для принятия мер к измерению АД. Ортостатические коллапсы развивались на 2–5 дни терапии на фоне быстрого повышения дозы нейролептиков. Им предшествовали жалобы на головокружение, слабость, мелькание мушек, дурноту или тошноту, появлявшиеся при перемене положения тела (2–3 балла по шкале UKU). Ортостатические обмороки наблюдались как при острых психозах, так и при обострениях вялотекущей или параноидной шизофрении, но во всех случаях при небольшой длительности заболевания и истории его лечения! Поскольку некоторые больные с острыми психозами в 1-ый день получали комбинированную терапию «основным» нейролептиком и хлорпромазином, развитие коллапсов, возможно, было связано с действием последнего или суммацией гипотензивных эффектов обоих средств.

При развитии пневмоний и ортостатических коллапсов нейролептическая терапия не отменялась, случаев «смены» нейролептиков так-

Таблица 3.2.2

Количество больных с ортостатическим коллапсом и их характеристика

Клозапин	7	Мужчины в возрасте от 19 до 33 лет. Соматически здоровые. Острые психозы (4), параноидная (2), вялотекущая (2). Клозапин назначен после предшествующего перерыва в лечении или впервые.
Рисперидон	1	Мужчина 57 лет. Соматически здоров. Вялотекущая шизофрения. Рисперидон назначен впервые.
Оланзапин	2	Мужчина 25 лет. Соматически здоров. Дебют параноидной шизофрении. Оланзапин назначен впервые. Женщина 31 года. Соматически здорова. Вялотекущая шизофрения. Оланзапин назначен после длительного перерыва приема нейролептиков.
Кветиапин	2	Женщины 21 и 26 лет. Соматически здоровы. Вялотекущая шизофрения. Нейролептики назначены впервые.
Типичные	1	Мужчина 26 лет. Соматически здоров. Шубообразная шизофрения. Зуклопентиксол назначен после длительного перерыва приема нейролептиков.

же не было. Проводилось лишь временное (от нескольких дней — до 2 недель) снижение их суточной дозы **по «жизненным показаниям»** с последующим ее наращиванием. В дальнейшем повторно описанные осложнения не развивались. Каких-либо последствий для здоровья со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной систем, скелета (переломы) или других органов отмечено не было. Во всех случаях медицинский персонал был инструктирован о необходимости тщательного надзора и ухода за больными (при пневмонии — периодическая активизация, при коллапсах — тщательный надзор для исключения резкой перемены положения тела).

Необходимо повторно подчеркнуть, что все случаи перечисленных осложнений **завершились благоприятно** без какой-либо угрозы для жизни больных. Также они не вызвали каких-либо отдаленных неблагоприятных последствий для их здоровья. Возможно, это было связано с тем, что большинство пациентов были молоды и соматически здоровы. Можно предположить, что при сопутствующей соматической патологии или у пожилых больных описанные нежелательные явления протекали бы не столь безболезненно. Например, Голодец Р.Г. (1959), Штернберг Э.Я. (1967), Авруцкий Г.Я. и соавт. (1974), Морозова В.Д (1987) отмечали значительную опасность

сердечно-сосудистых осложнений у больных пожилого возраста. Также важно, что осложнения в большой степени были связаны с **недостаточно тщательным вниманием к состоянию больных** врача и медицинского персонала, поскольку предвидеть их развитие можно было заранее по жалобам пациентов. Подтверждением этому было отсутствие наблюдений стойкого пареза кишечника или кишечной непроходимости — осложнений, являющихся следствием влияния нейролептиков с холинолитической активностью на желудочно-кишечный тракт. Это объясняется тем, что медицинский персонал и врачи были более внимательны к этой проблеме и своевременно принимали необходимые меры.

В проведенном исследовании не было отмечено ни одного случая развития осложнений, возникающих не как последствия типичных побочных эффектов нейролептиков, а по типу реакции «гиперчувствительности». Такие наблюдения (токсическое поражение печени, сердца, системы крови и др.) описаны в литературе при применении практически всех средств атипичного ряда (см. Раздел 1.2).

Второй механизм ограничения возможности проведения купирующей терапии был связан с развитием побочных эффектов, вызывающих **дискомфорт** у больных. Их спектр при лечении клозапином, рисперидоном, оланзапином, кветиапином или традиционными нейролептиками обычно ограничивался типичными проявлениями нежелательных явлений, описанными в литературе и представленными в табл. 3.2.1. Основными побочными эффектами при лечении клозапином были повышенное слюноотделение, запоры и головокружение. Наибольший дискомфорт вызывала сильная сонливость, наблюдавшаяся в первые недели терапии. У больных с возбуждением или тревогой она, безусловно, выступала в качестве лечебного эффекта, но обычно рассматривалась больными как тягостное нежелательное явление. Негативное восприятие сонливости было свойственно всем больным, но его последствия были различны. При небольшой выраженности продуктивных расстройств (обычно у больных с сохранной критикой или хотя бы сознанием болезни) проведение рациональной психотерапии методами убеждения и косвенного внушения обычно позволяло в полном объеме сохранить терапевтическое сотрудничество. В случаях выраженной продуктивной симптоматики и отсутствия критики терапевтическое сотрудничество обычно нарушалось. Больные пытались активно противодействовать медицинской помощи, хотя в условиях стационара это было не столь значимо, как при амбулаторном лечении.

При приеме рисперидона к побочным эффектам, вызывающим дискомфорт, относились заложенность носа и головокружение (обычно у пожилых больных или молодых женщин при вялом течении

шизофрении). Однако чаще всего дискомфорт или испуг вызывали непроизвольные движения. Необходимо обратить внимание на довольно частое развитие при приеме рисперидона (обычно в дозе 4 мг/сут и выше) экстрапирамидной симптоматики в виде острой дистонии или акатизии, значительно превышающей ее риск при терапии другими атипичными нейролептиками (табл. 3.2.1) (Клинические наблюдения 2, 3, 6 и 7, см. Главу 5). При оценке эффективности купирующей терапии вялотекущей шизофрении автор настоящей работы уже указывал на развитие при лечении рисперидоном общезатормаживающего (брадифрения) и депрессогенного эффектов. О высокой частоте развития эмоциональной индифферентности также свидетельствуют данные, представленные в таблице 3.2.1. Сказанное позволяет автору полагать, что по профилю переносимости **рисперидон приближается к** высокопотентным **типичным нейролептикам** (галоперидол), а не к клозапину. Это подтверждается тем, что при назначении его высоких доз неврологические нарушения (в т.ч. острая дистония) и общезатормаживающее действие развиваются довольно часто, тогда как при применении высоких доз клозапина такие наблюдения редки и ограничиваются в основном легкой акатизией.

При лечении оланзапином больные чаще всего жаловались на сонливость, головокружение, сухость во рту и запоры. Терапия кветиапином приводила к развитию сонливости, головокружения, запоров. Прием традиционных нейролептиков чаще всего вызывал появление неконтролируемых движений, запоров, иногда головокружения.

В проведенном наблюдении большинство случаев нежелательных явлений, вызывающих дискомфорт, не были опасны для больных. Возможно, это объяснялось преобладанием в обследованной группе молодых соматически здоровых пациентов, тщательным контролем над их состоянием для предотвращения развития осложнений и рациональным подбором доз нейролептиков. Однако выраженный дискомфорт иногда требовал пересмотра схемы лечения **по этическим соображениям** с потерей его эффективности. В проведенном исследовании изменение схемы терапии ограничивалось снижением доз нейролептиков. Случаев «смены» антипсихотических средств не было. Число случаев необходимости снижения доз нейролептиков было невелико и составило 6 (5,7%), 3 (2,9%), 5 (5,2%), 0 (0%) и 3 (9,7%) больных, принимавших клозапин, рисперидон, оланзапин, кветиапин и типичные средства (данные представлены за исключением случаев снижения доз при пневмонии и коллапсах). Несмотря на то что при лечении клозапином и типичными нейролептиками число таких больных было несколько большим, чем при приеме других средств, эта разница достигала статистической значимости только по сравнению с группой

больных, принимавших кветиапин (p=0,03, метод Фишера и p=0,01, метод Фишера).

Необходимо отметить, что снижение доз нейролептиков во всех случаях проводилась в течение первых 2–4 недель терапии, поскольку в дальнейшем тяжесть большинства субъективно неприятных нежелательных реакций ослабевала самопроизвольно. Явление адаптации организма к неврологическим и сомато-вегетативным побочным эффектам нейролептиков хорошо известно и было описано в литературе ранее [Авруцкий Г.Я. и соавт., 1974, 1988; Мосолов С.Н., 1996; Данилов Д.С., 2005; Читая Н.Н., 2009; Kaplan H.I. et al., 1994; American Psychiatric Association, 2004 и др.].

Субъективный дискомфорт, вызванный лечением, мог влиять на отношение к нему больных, **затрудняя формирование терапевтического сотрудничества**. Это проявлялось в снижении доверия больного к врачу или в попытках нарушения режима приема лекарств, что не имело большого значения при стационарном лечении, но играло важную роль в ограничении его эффективности, если терапия проводилась амбулаторно. У некоторых больных дискомфорт, вызванный купирующей терапией, отражался на терапевтическом сотрудничестве в период последующего поддерживающего лечения. К этой категории относились больные с невысоким качеством сформированных ремиссий, особенно при их параноидном варианте в рамках различных форм заболевания, при преобладании в структуре состояния невротической ипохондрии или психопатоподобной симптоматики. У пациентов с высоким качеством ремиссий субъективный дискомфорт обычно не отражался на терапевтическом сотрудничестве при дальнейшем поддерживающем лечении. В этом отношении наиболее показательны случаи острых (вернее «острейших») психозов. Дискомфорт от приема нейролептиков в начале купирующей терапии резко усиливал негативизм, протест против лечения, нарушал доверие больных к врачу вплоть до полного отказа от общения. Однако по мере ослабления психопатологической симптоматики, появления сознания болезни, а затем и критики наблюдалось формирование полноценного терапевтического сотрудничества с высоким уровнем доверия и правильным соблюдением схемы приема лекарств, даже несмотря на сохраняющиеся неприятные ощущения. Последние, однако, при длительной терапии заметно ослабевали или исчезали вовсе.

Особого внимания заслуживают случаи выраженной **индивидуальной непереносимости одного из нейролептиков** или **психофармакотерапии в целом**. При первом варианте назначение даже небольших доз нейролептиков приводило к развитию выраженных побочных эффектов, причиняющих больным сильный дискомфорт.

В нашем наблюдении таких больных было 5 (1,2% от их общего числа). У 2 пациентов, принимавших рисперидон, наблюдались тяжелые формы острой дистонии (3 балла по шкале UKU) в виде окулогирных кризов и выраженных торсионных спазмов. Дозы рисперидона составляли 2 мг/сут и 4 мг/сут. Развитие дистонии потребовало снижения дозировки нейролептика по этическим соображениям, поскольку высокие дозы тригексифенидила (до 16 мг/сут) были малоэффективны. Психическое состояние этих больных характеризовалось «стертыми» обострениями, развившимися на фоне длительного течения шубообразной шизофрении с признаками перехода в непрерывный тип. У 2 больных, принимавших оланзапин (7,5 мг/сут и 10 мг/сут), развилась выраженная акатизия (3 балла по шкале UKU) с преобладанием тревожного компонента. Эти случаи относились к вялотекущей шизофрении. У 1 больного параноидной шизофренией, принимавшего кветиапин, наблюдалось появление 2 твердых, болезненных образований размерами с однокопеечную монету в районе одного из сосков, но не сливающихся с ним. В этом случае терапия кветиапином была отменена, но не только из-за этого нежелательного явления, но и по причине ее низкой эффективности. При дальнейшем динамическом наблюдении описанные образования исчезли в течение 2 недель после отмены нейролептика. Случаи ортостатических коллапсов, которые можно расценивать как повышенную индивидуальную чувствительность больных к гипотензивному эффекту, были рассмотрены выше. Интерес также представляют наблюдения 4 больных, у которых по данным анамнеза применение традиционных нейролептиков сопровождалось развитием тяжелой экстрапирамидной симптоматики при недостаточной эффективности применения корректоров. При включении в настоящее исследование этим пациентам был назначен рисперидон (1 наблюдение), оланзапин (1 наблюдение) и кветиапин (2 наблюдения). После начала терапии больные описывали появление субъективно тягостного ощущения «приковывания» взгляда в одну точку или непроизвольного длительного «рассматривания предметов» в пределах ограниченной зоны. После назначения корректоров наступало значительное облегчение, что свидетельствовало о связи описанного симптома с экстрапирамидными нарушениями.

К другому (более тяжелому) варианту **индивидуальной непереносимости** относятся случаи развития побочных эффектов при назначении различных нейролептиков, т.е. **психофармакотерапии в целом**. У этих больных ее проведение очень затруднено, поскольку они испытывают сильнейший дискомфорт при приеме многих антипсихотических средств. В настоящем исследовании таких наблюдений не было. Однако индивидуальная непереносимость психофар-

макотерапии была установлена на этапе включения в исследование 5 пациентов (1,2% от их общего числа) по данным анамнеза. Эти наблюдения относились к вялотекущей (4 наблюдения) и параноидной шизофрении (1 наблюдение). В прошлом больные принимали рисперидон, оланзапин, флупентиксол, зуклопентиксол, перфеназин, трифлуоперазин, галоперидол, клозапин. Все нейролептики, даже в небольших дозах, вызывали развитие выраженных побочных эффектов, плохо поддающихся коррекции. Это приводило к формированию негативного отношения больных к приему лекарств и его обрыву в амбулаторных условиях. В рамках настоящего исследования всем больным был назначен кветиапин исходя из литературных данных о благоприятном профиле его побочных эффектов. Терапия переносилась хорошо. При вялотекущей шизофрении она была успешной. У больного с параноидной формой эффективность лечения была невысокой, но оно было продолжено исходя из соображения, что **невысокая эффективность лечения более полезна, чем полное отсутствие эффективности** при отказе больного от приема лекарств (соотношение польза/риск).

В отдельную группу автор посчитал целесообразным выделить больных, у которых **индивидуальная «непереносимость»** проявлялась **ухудшением психического состояния из-за необычной трактовки побочных эффектов**. В данном случае необходимо отметить некоторую условность термина «непереносимость», поскольку она возникала вследствие индивидуальной «психопатологической переработки» субъективного дискомфорта, вызванного побочными эффектами. В нашем исследовании таких больных было 10 (2,3% от их общего числа). 2 пациентов, страдающих параноидной шизофренией с ее длительным течением ближе к безремиссионному, принимавших клозапин, воспринимали терапию как «отравление организма». Эти высказывания в прямом смысле не свидетельствовали о бреде отравления, а скорее о бредоподобных фантазиях. Таким способом они выражали свое отношение к проводимой терапии как к «тяжелой», дискомфортной. Еще 4 больных, 2 из которых принимали клозапин, а 2 — оланзапин, встраивали «нейролептический дискомфорт» в бредовую систему. Причем сразу не всегда удавалось верифицировать побочные эффекты терапии, поскольку они скрывались под маской сенсорного психического автоматизма и бреда воздействия. У 4 больных (1 — рисперидон, 1 — оланзапин и 2 — галоперидол) с бредовой ипохондрией неприятные телесные ощущения, вызванные приемом нейролептиков, также встраивались в бредовую систему. Во всех перечисленных случаях усиление тяжести побочных эффектов приводило к ухудшению психического состояния, несмотря на проведение эффективной терапии. Обращало внимание

появление тревоги или возбуждения. В данном случае нельзя было говорить об имитации побочными эффектами психопатологической симптоматики[1]. Описанные ухудшения психического состояния были связаны с «внутренней», «психопатологической» переработкой субъективно тягостного телесного дискомфорта.

В ряде случаев развитие побочных эффектов приводило к возникновению или усилению **негативного отношения** к лечению **родственников больных**, что могло ограничивать возможность применения эффективных нейролептиков. Как уже отмечалось, беседа, обсуждение значения и последствий нежелательных явлений обычно успокаивало членов семьи. Однако иногда, несмотря на эти меры, родные активно вмешивались в процесс терапии или отказывались от ее проведения. Наблюдений, при которых побочные эффекты играли большую роль в формировании негативного отношения родных к лечению, было 19, или 4,4% от числа обследованных пациентов[2]. В этих случаях приходилось активно пользоваться методами психообразования и рациональной психотерапии родных, в т.ч. с привлечением других врачей, что позволило продолжить купирующую терапию во всех случаях. Однако в период дальнейшей поддерживающей терапии, когда контроль врача над ее проведением значительно ослабевал, негативное отношение к ней родных приводило к быстрому обрыву лечения (см. Раздел 4.2). К побочным эффектам, чаще всего вызывающим негативное отношение родных, относились непроизвольные движения, сильная сонливость и заторможенность, слюнотечение. Однако, поскольку протест против лечения возникал у родственников определенного типа, такую реакцию могли вызвать даже жалобы больных на незначительный дискомфорт.

---

[1] Речь идет об усилении кататонических гиперкинезов при люцидной кататонии или недоступности при параноидной шизофрении при применении высоких и сверхвысоких доз нейролептиков. Это явление неоднократно наблюдалось автором при попытках преодоления лекарственной резистентности у больных непрерывной, особенно злокачественной шизофренией, при помощи тактики применения высоких и сверхвысоких доз. В настоящее исследование эти больные включены не были. Подробно этот феномен описан автором в статье «Терапевтическая резистентность при шизофрении и биологические методы ее преодоления». Журнал неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2008. 108 (10) – 81–86.

[2] Общее число родных с негативным отношением к нейролептикам было большим, поскольку оно было связано не только с развитием у больных побочных эффектов. Важную роль (даже при хорошей переносимости лечения) играло мнение о пагубности психофармакотерапии, сформированное у родственников обществом, в т.ч. средствами массовой информации. Эти случаи были наиболее трудными для возможности проведения адекватного лечения.

* * *

Изучение переносимости и безопасности купирующей терапии различными нейролептиками и оценка значения этих факторов в ограничении ее эффективности позволяет сделать следующие выводы.

Применение клозапина, рисперидона, оланзапина, кветиапина и типичных нейролептиков при купирующей терапии сопровождается развитием различных соматических, неврологических и психических побочных эффектов и осложнений. Их спектр зависит от профиля биохимической активности антипсихотического средства. В проведенном исследовании их частота соответствовала данным, представленным в литературе ранее.

Нежелательные явления могут ограничивать эффективность стационарной купирующей терапии, вернее, возможность ее проведения. Это связано с необходимостью пересмотра схемы лечения по «жизненным показаниям» (из-за развития опасных осложнений), по этическим соображениям или для поддержания терапевтического сотрудничества (в случае испытываемого больными субъективного дискомфорта) или по настоянию родственников (из-за их негативного отношения к терапии, обычно при развитии побочных эффектов).

Опасные для здоровья (жизни) осложнения при проведении купирующей нейролептической терапии встречаются довольно редко. В изученной выборке отмечены случаи развития пневмоний при приеме клозапина и ортостатических коллапсов при лечении всеми нейролептиками. Для молодых соматически здоровых пациентов перечисленные осложнения при условии адекватной специфической терапии, тщательного динамического наблюдения и реабилитационных мероприятий угрозы не представляют. Они развиваются как последствия типичных побочных эффектов (гиперсаливация, ортостатическая гипотензия). Большое значение в их развитии имеет недостаточно тщательное внимание к состоянию больных, поскольку предугадать риск их развития можно заранее по жалобам и при объективном наблюдении.

В большинстве случаев основные, типичные побочные эффекты нейролептиков не представляют угрозы для здоровья больных, но вызывают субъективный дискомфорт. Его роль в ограничении возможности проведения эффективного лечения определяется этическим фактором (ослабление страдания больного) или практическими соображениями (поддержание терапевтического сотрудничества). В последнем случае при рассмотрении вопроса о пересмотре схемы лечения необходимо ориентироваться не только на переносимость терапии, но и на тяжесть психического состояния больного. Пациенты с выраженной продуктивной симптоматикой и отсутствием критики более негативно воспринимают побочные эффекты, чем больные с сохран-

ной критикой или сознанием болезни. При купирующей стационарной терапии возможность нарушения режима приема лекарств невелика, но необходимо учитывать, что больной в будущем будет переведен на амбулаторное лечение. Поэтому при большой перспективе значительного улучшения состояния субъективно тягостными побочными эффектами, развивающимися при купирующей терапии, до определенной степени можно пренебречь. Напротив, если ожидается, что улучшение будет незначительным, схему лечения необходимо пересмотреть для избежания отказа больного от психиатрической помощи, в т.ч. приема нейролептиков, вне стационара. В этих случаях лучше назначить другой нейролептик, пусть менее эффективный, или снизить его дозу, руководствуясь принципом: невысокая эффективность лечения более полезна, чем полное отсутствие эффективности при отказе больного от него. Необходимо учитывать, что переносимость терапии значительно улучшается в течение нескольких недель после начала ее приема из-за явления адаптации к побочным эффектам. Поэтому субъективный дискомфорт со временем ослабевает.

Наиболее терапевтически «трудную» группу составляют больные с индивидуальной непереносимостью нейролептиков и пациенты, у которых побочные эффекты ухудшают психическое состояние из-за их необычной трактовки, «психопатологической переработки». В этих случаях эффективность лечебного процесса значительно снижается из-за невозможности назначения адекватной эффективной терапии как по этическим соображениям (в большóй степени!), так и из-за необходимости поддержания терапевтического сотрудничества. После «перебора» различных нейролептиков целесообразно продолжить терапию средством с наилучшей переносимостью даже в урон эффективности лечения.

Развитие побочных эффектов может вызвать противодействие медицинскому вмешательству родственников больных. В большинстве случаев избежать этого помогает простая беседа. Однако с определенной категорией родных приходится активно проводить психотерапию и психообразование.

В таблице 3.2.3. представлены суммарные данные о количестве больных, у которых в проведенном исследовании по перечисленным выше причинам было проведено снижение дозы нейролептика. Наиболее часто это требовалось при терапии клозапином и типичными средствами, реже всего — при лечении кветиапином. Обращает внимание отсутствие статистически значимых различий между группами пациентов, принимавших оланзапин, клозапин и типичные нейролептики. Значимой разницы не определялось и при сравнении групп больных, принимавших оланзапин, рисперидон и кветиапин. Эти наблюдения позволяют сделать вывод, что значение побочных эффектов

в ограничении возможности проведения эффективного лечения убывает в ряду: типичные нейролептики и клозапин — оланзапин — рисперидон и кветиапин.

Таблица 3.2.3

Общее количество больных, у которых было проведено снижения доз нейролептиков из-за развития побочных эффектов (человек — %)

Клозапин	Рисперидон	Оланзапин	Кветиапин	Типичные
21 (19,8%)[1]	7 (6,7%)	12 (12,4%)	4 (4,2%)	**5 (16,1%)**
клозапин > рисперидон (хи2 с поправкой Йетса=6,68, p=0,01) клозапин > кветиапин (p=0,001, метод Фишера) типичные > кветиапин (p=0,04, метод Фишера)				

Примечание

Полужирный шрифт — значения, для которых выявлены статистически значимые различия.

1 — представлены % от общего числа больных, принимавших клозапин, рисперидон и другие нейролептики.

ГЛАВА 4

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОЙ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ (АКТИВНОЙ) ТЕРАПИИ

4.1. Эффективность длительного применения атипичных нейролептиков и значение клинических особенностей заболевания

Традиционно при описании эффективности поддерживающей терапии используются термины «ремиссия», «повторное обострение», «повторный приступ», «рецидив». В настоящей работе автор также будет применять эти понятия. Однако поскольку их стандартизированные критерии не разработаны или их применение пока представляется не вполне оправданным (см. Раздел 1.1), трактовка этих терминов различными специалистами может быть неоднозначной. Поэтому необходимо более подробно остановиться на том содержании, которое вкладывалось в них при проведении настоящего исследования.

Как было отмечено в Разделе 1.1, современные авторы определяют ремиссию как «состояние, в котором больной переживает улучшение в отношении ядерных/центральных знаков и симптомов до такой степени, при которой интенсивность оставшихся симптомов настолько мала, что они больше не взаимодействуют значимо с поведением, и **ниже степени, используемой для верификации диагноза шизофрении**» [Andreason N.C. et al., 2005]. Однако это определение соответствует фактически только случаям максимального улучшения состояния больных, практически полному их избавлению от психопатологической симптоматики или понятию «полная ремиссия», которое использовалось в прошлом. Понятно, что количество таких больных столь малочисленно, что использование этого определения в большинстве случаев невозможно, хотя оно представляет определенную ценность как «золотой стандарт» для дальнейшего развития психофармакологии и усилий практической психиатрии. Мы считаем более приемлемым расширение границ термина «ремиссионное состояние».

К нему могут относиться случаи выраженного ослабления продуктивных расстройств, развивающихся в период обострения, но с сохранением дефицитарной симптоматики различной тяжести, а также случаи хотя бы незначительного, но максимально возможного улучшения при применении современной психофармакотерапии, адекватной состоянию больного. Таким образом, наша точка зрения в этом вопросе близка к традиционной позиции. Например, Жариков Н.М. (1961) определял ремиссию как «частичную или полную редукцию основных симптомов». Морозов В.М. (1951) предлагал следующую трактовку: «Период после приступа болезни или между приступами болезни, характеризующийся ослаблением болезненных проявлений, изменениями личности в той или иной степени и полной или частичной компенсацией». По мнению Зеневича Г.В. (1964) к ремиссиях следует относить те состояния, при которых наблюдается «смягчение и ослабление симптомов болезни, сопровождающееся развитием компенсаторных механизмов».

Что касается понятий «обострение» и «приступ» мы считаем вполне приемлемым, но с некоторыми поправками, использовать для их характеристики трактовку термина «рецидив» предложенную Александровским А.Б. (1964), а именно: «Состояние, когда после полного или частичного выздоровления наступает ухудшение и возврат к перенесенному ранее заболеванию» ... не обязательно с «восстановлением клинической картины предыдущего приступа, но и выявлением ... вновь развившихся шизофренических картин вплоть до перехода в другие формы этого заболевания», «одним из этапов рецидива является пререцидивный период». Наши же поправки заключаются в следующем:

1) сказанное выше относится, главным образом, к продуктивной симптоматике, поскольку дефект обычно стабилен даже на фоне лечения;
2) обострение — ухудшение состояния после периода ремиссии при непрерывном течении шизофрении;
3) приступ — ухудшение состояния после периода ремиссии при приступообразном течении шизофрении;
4) термин «рецидив» используется нами как синоним понятий «приступ» или «обострение»;

Как было отмечено в Разделе 2.7 длительность наблюдения при проведении поддерживающей (активной) терапии составила 3 года. Некоторые больные находились под наблюдением в течение более длительного срока.

4.1.1. Длительность ремиссий и частота повторных обострений

В настоящем разделе приводятся данные о частоте повторных обострений (или приступов) шизофрении, длительности и устойчивости

ремиссий при проведении поддерживающей (активной) терапии различными нейролептиками.

Клиническая оценка состояния больных при проведении длительного амбулаторного лечения показала, что **повторные обострения в обследованной группе** развивались в течение всего периода наблюдения (табл. 4.1.1.). В течение 1-го года амбулаторной терапии их частота была максимальной, а именно: 21,7% — через 6 месяцев и 23,6% — через 12 месяцев (от исходного числа больных). В течение 2-го года наблюдения частота обострений значительно снижалась: через 18 и 24 месяца ухудшение состояния наблюдалось у 4,5% и 4,9% пациентов. Затем количество рецидивов вновь возрастало: 10,1% и 7,9% — через 30 и 36 месяцев. Иными словами, через год после начала амбулаторного лечения устойчивые ремиссии сохранялись в 54,7%, через 2 года — в 45,3% и через 3 года — только в 27,3% случаев.

В табл. 4.1.1 также приведен **показатель частоты обострений от числа больных, продолжавших принимать участие в исследовании**. Его использование при описании полученных результатов, особенно при сравнении относительных частот в группах больных, принимавших различные нейролептики, представляется методически более правильным, чем применение показателей «% от исходного количества больных» или «накопленный % больных». Это связано с тем, что развитие обострений болезни при проведении поддерживающей

Таблица 4.1.1

Количество обострений в динамике

	Человек	% от исходного количества больных	Накопленный % обострений	% от числа больных, продолжающих принимать участие в исследовании[1]
6 месяцев	58	21,7%	21,7%	21,7%
12 месяцев	63	23,6%	45,3%	30,1%
18 месяцев	12	4,5%	49,8%	8,2%
24 месяцев	13	4,9%	54,7%	9,7%
30 месяцев	27	10,1%	64,8%	22,3%
36 месяцев	21	7,9%	72,7%	22,3%
Всего обострений	194	72,7%	72,7%	—
Без обострений	73	27,3%	27,3%	—

Примечание

1 — расчет проводился от числа больных, продолжавших принимать участие в исследовании на момент предыдущего осмотра.

терапии рассматривалось в качестве одного из критериев исключения больных из исследования (неэффективность лечения) (см. Раздел 2.1). В этом случаев возникала необходимость пересмотра схемы лечения с возобновлением купирующей терапии. Наблюдение за состоянием больного прекращалось, а вернее, он исключался из дальнейшего статистического сравнения. Поэтому показатель «**доля больных от их числа, продолжающих принимать участие в исследовании**» часто будет использоваться при дальнейшем анализе полученных данных.

При оценке **частоты обострений при приеме разных нейролептиков** были выявлены значительные различия (табл. 4.1.2). Необходимо оговориться, что представленная в таблице статистически значимая разница является безоговорочной только в отношении групп больных, принимавших клозапин, рисперидон и оланзапин, поскольку они были сопоставимы по представленности основных форм заболевания (параноидная, шубообразная и рекуррентная, вялотекущая). Статистически значимая разница по сравнению с группами пациентов, которым был рекомендован прием кветиапина и типичных нейролептиков, условна, поскольку к ним относились соответственно только случаи вялотекущей и параноидной шизофрении. Это приводило к фактической несопоставимости этих групп между собой и с другими группами.

Проведенное наблюдение показало, что прием клозапина обеспечивал более высокую длительность ремиссии, чем амбулаторная терапия рисперидоном или оланзапином. Через 6 месяцев наблюдения количество обострений при лечении клозапином (10%) было статистически значимо меньшим, чем при терапии рисперидоном (26,1%) и оланзапином (29,9%). Такие же различия сохранялись через 12 месяцев лечения (12,5% vs 37,7% vs 42,6%). Однако в дальнейшем эффективность терапии всеми атипичными нейролептиками становилась сопоставимой, что выражалось примерно в равном количестве обострений спустя 18, 24, 30 и 36 месяцев поддерживающего лечения. В целом число больных с повторными обострениями при приеме клозапина (57,5%) было значительно ниже, чем при лечении рисперидоном (84,1%) и оланзапином (80,6%).

Более показательно сравнение эффективности терапии при отдельных формах заболевания.

При **параноидной шизофрении** (табл. 4.1.3) наибольшая длительность ремиссий достигалась при приеме клозапина, особенно на ранних сроках амбулаторного лечения. Эффективность рисперидона и оланзапина была примерно сопоставимой. Применение высокопотентных типичных нейролептиков чаще приводило к формированию длительных ремиссий, чем назначение рисперидона. Статистически значимые различия между группами были выявлены в течение первых 18 месяцев наблюдения. Через 6 месяцев частота обострений при при-

Таблица 4.1.2

Количество обострений по группам в динамике

Периоды наблюдения	Клозапин	Рисперидон	Оланзапин	Кветиапин	Типичные
6 месяцев	**8 (10%)**[1, 2]	18 (26,1%)	20 (29,9%)	3 (14,3%)	9 (30%)
	клозапин < рисперидон (хи2 с поправкой Йетса=5,59, p=0,02) клозапин < оланзапин (хи2 с поправкой Йетса=8,08, p=0,005) клозапин < типичные (хи2 с поправкой Йетса=5,24, p=0,02)				
12 месяцев	**9 (12,5%)**	19 (37,3%)	20 (42,6%)	5 (27,8%)	10 (47,6%)
	клозапин < рисперидон (хи2 с поправкой Йетса=9,04, p=0,003) клозапин < оланзапин (хи2 с поправкой Йетса=12,35, p=0,0004) клозапин < типичные (хи2 с поправкой Йетса=10,27, p=0,001)				
18 месяцев	**2 (3,2%)**	**3 (9,4%)**	**2 (7,4%)**	**0 (0%)**	5 (45,5%)
	клозапин < типичные (p=0,0005, метод Фишера) рисперидон < типичные (p=0,02, метод Фишера) оланзапин < типичные (p=0,01, метод Фишера) кветиапин < типичные (p=0,01, метод Фишера)				
24 месяца	6 (9,8%)	2 (6,9%)	3 (12%)	1 (7,7%)	1 (16,7%)
	статистически значимых различий между группами не выявлено				
30 месяцев	11 (20%)	9 (33,3%)	6 (27,3%)	**0 (0%)**	1 (20%)
	кветиапин < рисперидон (p=0,04, метод Фишера)				
36 месяцев	10 (22,7%)	7 (38,9%)	3 (18,8%)	1 (8,3%)	0 (0%)
	статистически значимых различий между группами не выявлено				
Общее число обострений	**46 (57,5%)**[3]	58 (84,1%)	54 (80,6%)	**10 (47,6%)**	26 (86,7%)
	клозапин < рисперидон (хи2=12,4, p=0,0004) клозапин < оланзапин (хи2=8,94, p=0,003) клозапин < типичные (p=0,004, метод Фишера) кветиапин < рисперидон (хи2=11,57, p=0,0007) кветиапин < оланзапин (хи2=8,77, p=0,003) кветиапин < типичные (p=0,004, метод Фишера)				
Общее число больных без обострений	**34 (42,5%)**	11 (15,9%)	13 (19,4%)	**11 (52,4%)**	4 (13,3%)
	статистическая значимость различий соответствует строке «общее число обострений»				

Примечание

1 — полужирным шрифтом выделены показатели наименьшего числа обострений, для которых выявлены статистически значимые различия.

2 — здесь и далее представлен % от числа больных, продолжающих принимать участие в исследовании (на момент предыдущего осмотра).

3 — здесь и далее представлен % от исходного числа больных.

Таблица 4.1.3

Количество обострений у больных параноидной шизофренией по группам в динамике

Периоды наблюдения	Клозапин	Рисперидон	Оланзапин	Типичные
6 месяцев	**2 (7,4%)[1, 2]**	8 (40%)	10 (50%)	9 (30%)
	клозапин < рисперидон (p=0,01, метод Фишера) клозапин < оланзапин (p=0,002, метод Фишера) клозапин < типичные (p=0,04, метод Фишера)			
12 месяцев	**2 (8%)**	11 (91,7%)	7 (70%)	**10 (47,6%)**
	клозапин < рисперидон (p=0,0000, метод Фишера) клозапин < оланзапин (p=0,0005, метод Фишера) клозапин < типичные (p=0,006, метод Фишера) типичные < рисперидон (p=0,02, метод Фишера)			
18 месяцев	**0 (0%)**	1 (100%)	0 (0%)	5 (45,5%)
	клозапин < рисперидон (p=0,04, метод Фишера) клозапин < типичные (p=0,002, метод Фишера)			
24 месяца	3 (13%)	—	1 (33,3%)	1 (16,7%)
	статистически значимых различий между группами не выявлено			
30 месяцев	7 (35%)	—	1 (50%)	1 (20%)
	статистически значимых различий между группами не выявлено			
36 месяцев	4 (30,8%)	—	0 (0%)	0 (0%)
	статистически значимых различий между группами не выявлено			
Общее число обострений	**18 (66,7%)[3]**	20 (100%)	19 (95%)	26 (86,7%)
	клозапин < рисперидон (p=0,006, метод Фишера) клозапин < оланзапин (p=0,03, метод Фишера)			
Общее число больных без обострений	**9 (33,3%)**	0 (0%)	1 (5%)	4 (13,3%)
	статистическая значимость различий соответствует строке «общее число обострений»			

Примечание

1 — полужирным шрифтом выделены показатели наименьшего числа обострений, для которых выявлены статистически значимые различия.

2 — здесь и далее представлен % от числа больных, продолжающих принимать участие в исследовании (на момент предыдущего осмотра).

3 — здесь и далее представлен % от исходного числа больных.

еме клозапина была статистически значимо меньшей (7,4%), чем при лечении рисперидоном (40%), оланзапином (50%) и типичными средствами (30%). Спустя 12 месяцев наблюдения состояние пациентов, лечившихся клозапином, также ухудшалось значительно реже (8%), чем при терапии рисперидоном (91,7%), оланзапином (70%) и традиционными нейролептиками (47,6%). В этот период прием типичных нейролептиков был более эффективен, чем применение рисперидона (47,6% vs 91,7%). Через 18 месяцев статистически значимые различия были выявлены при сравнении групп больных, принимавших клозапин (0%) и рисперидон (100%), клозапин (0%) и типичные нейролептики (45,5%). В дальнейшем различия между группами становились менее выраженными, что проявлялось в отсутствии статистически значимой разницы между ними. Группа больных, принимавших рисперидон, через 18 месяцев наблюдения была полностью исключена из сравнения из-за ухудшения состояния во всех случаях. Примечательно, что наибольшее число обострений при приеме клозапина приходилось на отдаленные этапы ремиссии (3-й год наблюдения), тогда как при лечении другими нейролептиками состояние больных обычно ухудшалось в течение 1-го года наблюдения. Это еще раз доказывает, что длительность ремиссий при приеме клозапина была значительно выше, чем при лечении рисперидоном, оланзапином и типичными средствами.

За весь период наблюдения частота обострений параноидной шизофрении составила 66,7%, 100%, 95%, 86,7% соответственно обследованным группам. Интересно, что общее число обострений при сравнении групп больных, принимавших клозапин и типичные нейролептики, типичные нейролептики и рисперидон, было сопоставимым. Однако это не означает равную эффективность этих средств, поскольку статистически значимые различия между группами были выявлены в процессе наблюдения (6, 12 и 18 месяцев).

Клиническое наблюдение и статистическая обработка полученных данных свидетельствуют, что при **шизофрении, протекающей в форме приступов** (шубообразная и рекуррентная), наиболее длительные ремиссии формировались при приеме клозапина (табл. 4.1.4). Всего в 3,2% случаев их длительность составила менее 1 года. Через 2 года повторные приступы развились еще у 9,7% больных (от общего их числа в этой группе)[1]. В течение 3-го года состояние ухудшалось у 32,3% пациентов. При терапии рисперидоном и оланзапином ремиссии были менее устойчивыми. В течение 1-го года приема этих нейролептиков состояние ухудшалось у 41,4% и 68%

[1] В тексте этого абзаца приведено количество обострений (%) от общего числа больных каждой группы. В табл. 4.1.4 доли больных с обострениями рассчитаны от числа пациентов, продолжавших принимать участие в исследовании.

Таблица 4.1.4

Количество обострений у больных шизофренией, протекающей в форме приступов, по группам в динамике

Периоды наблюдения	Клозапин	Рисперидон	Оланзапин
6 месяцев	**0 (0%)[1, 2]**	5 (17,2%)	7 (28%)
	клозапин < рисперидон (p=0,02, метод Фишера) клозапин < оланзапин (p=0,002, метод Фишера)		
12 месяцев	**1 (3,2%)**	7 (29,2%)	10 (55,6%)
	клозапин < рисперидон (p=0,02, метод Фишера) клозапин < оланзапин (p=0,0000, метод Фишера)		
18 месяцев	1 (3,3%)	1 (5,9%)	1 (12,5%)
	статистически значимых различий между группами не выявлено		
24 месяца	2 (6,9%)	1 (6,3%)	1 (14,3%)
	статистически значимых различий между группами не выявлено		
30 месяцев	**4 (14,8%)**	8 (53,3%)	3 (50%)
	клозапин < рисперидон (p=0,01, метод Фишера)		
36 месяцев	**6 (26,1%)**	7 (100%)	3 (100%)
	клозапин < рисперидон (p=0,0008, метод Фишера) клозапин < оланзапин (p=0,03, метод Фишера)		
Общее число обострений	**14 (45,2%)[3]**	29 (100%)	25 (100%)
	клозапин < рисперидон (p=0,0000, метод Фишера) клозапин < оланзапин (p=0,0000, метод Фишера)		
Общее число больных без обострений	**17 (54,8%)**	0 (0%)	0 (0%)
	статистическая значимость различий соответствует строке «общее число обострений»		

Примечание

1 — полужирным шрифтом выделены показатели наименьшего числа обострений, для которых выявлены статистически значимые различия.

2 — здесь и далее представлен % от числа больных, продолжающих принимать участие в исследовании (на момент предыдущего осмотра).

3 — здесь и далее представлен % от исходного числа больных.

пациентов. Через 2 года повторные приступы развивались соответственно еще в 6,9% и 8% случаев. В течение 3-го года повторные психозы наблюдались у 51,7% и 24% больных. За 3-летний период состояние ухудшилось у всех пациентов, принимавших рисперидон (100%) и оланзапин (100%), что значительно превышало количество повторных приступов при приеме клозапина (45,2%). В процессе наблюдения статистически значимые различия между группами были выявлены через 6 и 12, 30 и 36 месяцев. В течение 2-го года тера-

пии (13–24-ый месяцы) частота повторных приступов во всех группах была сопоставимой. Примечательно, что при приеме клозапина наибольшее количество рецидивов наблюдалось на поздних сроках ремиссии (в течение 3-го года) обычно из-за появления у больных убежденности в выздоровлении. При приеме других нейролептиков максимальное число обострений отмечалось в течение 1-го года после выписки больных из стационара. Это было связано с более низким качеством сформированных ремиссий в этих группах, а значит, с более слабым осознанием пациентами болезненности своего состояния и несоблюдением режима приема лекарств. Более подробно причины различий частоты обострений при приеме атипичных нейролептиков на разных сроках амбулаторного наблюдения представлены в Разделе 4.2.

При **вялотекущей шизофрении**, в отличие от других форм заболевания, частота обострений в течение всего периода наблюдения во всех группах была сопоставимой (табл. 4.1.5). Ремиссии длительностью менее 1 года были сформированы у 54,5%, 30%, 27,3% и 38,1% от общего числа больных, принимавших клозапин, рисперидон, оланзапин и кветиапин[1]. Причем в этот период частота обострений во всех группах была максимальной. В течение 2-го года наблюдения состояние ухудшалось еще в 9,1%, 10%, 9,1% и 4,8% случаев. В течение 3-го года повторные обострения развились у 0%, 5%, 9,1% и 4,8% больных. За весь период наблюдения устойчивость ремиссии нарушалась у 63,6%, 45%, 45,5% и 47,6% пациентов, принимавших клозапин, рисперидон, оланзапин и кветиапин. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий между группами, обращает внимание меньшая длительность ремиссий у больных, которым рекомендовался прием клозапина, и высокая частота обострений в этой группе в течение 1-го года амбулаторной терапии. Более подробно причины этого явления будут обсуждены в следующих разделах. Однако уже сейчас необходимо подчеркнуть, что оно не отражало силу «истинной» противорецидивной эффективности клозапина, а было связано с субъективным отношением пациентов к такой терапии. Больные вялотекущей шизофренией, особенно при преобладании ипохондрической и психопатоподобной симптоматики, субъективно тяжело воспринимали даже легкие побочные эффекты, часто развивающиеся при приеме клозапина, нарушали режим терапии, что приводило к ухудшению их состояния. При приеме других атипичных нейролептиков субъективно тягостные побочные

[1] В тексте этого абзаца приведено количество обострений (%) от общего числа больных каждой группы. В табл. 4.1.5 доли больных с обострениями рассчитаны от числа пациентов, продолжавших принимать участие в исследовании.

эффекты были менее выражены, как следствие пациенты лучше выполняли назначения врача. Это наблюдение еще раз свидетельствует о правомерности используемого автором **противопоставления понятий «эффективность лечебного процесса» («эффективность лечения»)**, которая зависит от целого комплекса факторов, и **«эффективность нейролептика»**, отражающая лишь мощность антипсихотического эффекта и его спектр.

Таблица 4.1.5

Количество обострений у больных вялотекущей шизофренией по группам в динамике

Периоды наблюдения	Клозапин	Рисперидон	Оланзапин	Кветиапин
6 месяцев	6 (27,3%)[1]	5 (25%)	3 (13,6%)	3 (14,3%)
	статистически значимых различий между группами не выявлено			
12 месяцев	6 (37,5%)	1 (6,7%)	3 (15,8%)	5 (27,8%)
	статистически значимых различий между группами не выявлено			
18 месяцев	1 (10%)	1 (7,1%)	1 (6,3%)	0 (0%)
	статистически значимых различий между группами не выявлено			
24 месяца	1 (11,1%)	1 (7,7%)	1 (6,7%)	1 (7,7%)
	статистически значимых различий между группами не выявлено			
30 месяцев	0 (0%)	1 (8,3%)	2 (14,3%)	0 (0%)
	статистически значимых различий между группами не выявлено			
36 месяцев	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8,3%)
	статистически значимых различий между группами не выявлено			
Общее число обострений	14 (63,6%)[2]	9 (45%)	10 (45,5%)	10 (47,6%)
	статистически значимых различий между группами не выявлено			
Общее число больных без обострений	8 (36,4%)	11 (55%)	12 (54,5%)	11 (52,4%)
	статистическая значимость различий соответствует строке «общее число обострений»			

Примечание

1 — здесь и далее представлен % от числа больных, продолжающих принимать участие в исследовании (на момент предыдущего осмотра).

2 — здесь и далее представлен % от исходного числа больных.

Для оценки противорецидивной эффективности различных нейролептиков на ранних стадиях шизофрении было проведено **сравнение длительности ремиссий у больных с ее манифестацией** (табл. 4.1.6). Оно свидетельствует, что при небольшой длительности заболевания наиболее эффективным было применение клозапина. Рецидивы при лечении другими нейролептиками развивались значительно чаще. За весь период наблюдения обострения болезни наблюдались лишь у каждого третьего больного, принимавшего клозапин, тогда как при лечении рисперидоном и оланзапином они развивались в 77,8% и 80% случаев. Автор не проводил сравнение общего числа обострений у пациентов, которым была рекомендована терапия кветиапином и типичными нейролептиками, поскольку эти данные были бы нерепрезентативны, т.к. эти группы состояли только из больных вялотекущей и параноидной шизофренией. Однако подобное сравнение было проведено между больными различными формами эндогенного процесса.

Таблица 4.1.6

Общее количество обострений у больных с манифестацией шизофрении

Форма шизофрении	Клозапин	Рисперидон	Оланзапин	Кветиапин	Типичные
Параноидная	**1 (16,7%)[1,2]**	6 (100%)	5 (100%)	—	3 (60%)
	клозапин < рисперидон (p=0,02, метод Фишера) клозапин < оланзапин (p=0,02, метод Фишера)				
В виде приступов	**2 (28,6%)**	6 (100%)	5 (100%)	—	—
	клозапин < рисперидон (p=0,02, метод Фишера) клозапин < оланзапин (p=0,03, метод Фишера)				
Вялотекущая	3 (42,9%)	2 (33,3%)	2 (40%)	1 (20%)	—
	статистически значимых различий между группами не выявлено				
Общее число обострений	**6 (30%)[3]**	14 (77,8%)	12 (80%)	1 (20%)	3 (60%)
	клозапин < рисперидон (p=0,004, метод Фишера) клозапин < оланзапин (p=0,006, метод Фишера)				
Общее число больных без обострений	**14 (70%)**	4 (22,2%)	3 (20%)	4 (80%)	2 (40%)
	статистическая значимость различий соответствует строке «общее число обострений»				

Примечание

1 — полужирным шрифтом выделены значения, для которых выявлены статистически значимые различия.

2 — здесь и далее представлены % от исходного числа больных с манифестацией каждой формы шизофрении (параноидная, в виде приступов, вялотекущая).

3 — здесь и далее представлены % от исходного числа больных с манифестаций шизофрении в каждой группе (клозапин, рисперидон, оланзапин, кветиапин, типичные).

Прием клозапина при **манифестации параноидной шизофрении** обеспечивал формирование ремиссий длительностью более 3-х лет у 83,3% больных. Напротив, за этот период обострения болезни развивались во всех случаях приема рисперидона и оланзапина. Между группами были выявлены статистически значимые различия. При приеме типичных нейролептиков состояние больных ухудшалось чаще (60%), чем при лечении клозапином (16,7%), но реже, чем при терапии рисперидоном (100%) и оланзапином (100%). Однако эти различия не достигали статистической значимости.

При **манифестации шизофрении, протекающей в форме приступов**, длительность ремиссий у всех больных, принимавших рисперидон и оланзапин, не превышала 3 лет. При лечении клозапином таких больных было значительно меньше — всего 28,6%. Между группами выявлены статистически значимые различия.

При **манифестации вялотекущей шизофрении** количество обострений в течение 3 лет было сопоставимым во всех группах и составило 42,9%, 33,3%, 40% и 20% соответственно.

* * *

Изучение противорецидивной эффективности поддерживающей терапии шизофрении позволяет сделать следующие выводы.

Обострения заболевания могут развиваться на любом этапе амбулаторного приема нейролептиков. Однако ухудшение состояния наиболее вероятно в течение 1-го и 3-го года лечения. В целом противорецидивная эффективность нейролептической терапии наиболее высока, особенно на ранних сроках ремиссии, при применении клозапина и значительно ниже при назначении рисперидона и оланзапина.

Применение клозапина при непрерывной параноидной шизофрении приводит к формированию ремиссий наибольшей длительности. Частота обострений, особенно в течение 1-го года лечения, значительно ниже, чем при терапии рисперидоном, оланзапином и типичными средствами. Назначение традиционных нейролептиков в период поддерживающей терапии несколько более эффективно, чем применение рисперидона. Наибольший риск обострений при лечении клозапином отмечается в течение 3-го года его приема, тогда как при терапии рисперидоном, оланзапином и типичными нейролептиками — в течение первых 12 месяцев.

Сходные результаты получены при изучении противорецидивной эффективности атипичных нейролептиков при поддерживающей терапии шизофрении, протекающей в форме приступов. Применение клозапина приводит к формированию ремиссий наибольшей длительности. В течение 3 лет рецидивы развиваются у всех больных, принимающих рисперидон и оланзапин, и менее чем у половины пациентов, получающих клозапин. Наибольший риск обострений при лечении

клозапином отмечается в течение 3-го года его приема, тогда как при терапии рисперидоном, оланзапином и типичными нейролептиками — в течение первых 12 месяцев.

При вялотекущей шизофрении частота обострений при лечении клозапином, рисперидоном, оланзапином и кветиапином примерно сопоставима. Максимальный риск ухудшения состояния при приеме всех нейролептиков отмечается в течение 1-го года терапии и более высок при применении клозапина.

Представленные выше различия справедливы в случае терапии манифестаций различных форм шизофрении. При параноидной и приступообразной формах наиболее эффективно применение клозапина, тогда как при вялотекущей шизофрении эффективность различных нейролептиков примерно сопоставима.

В заключение необходимо отметить, что **эффективность поддерживающей терапии зависит** не только от особенностей лечения, но, безусловно, и **от особенностей патологического процесса**. В проведенном исследовании это доказывалось тем, что на ранних сроках ремиссии обострения при непрерывной параноидной и вялотекущей шизофрении развивались чаще, чем при ее приступообразном течении (табл. 4.1.7). Это было связано с более тяжелым протеканием непрерывных форм по сравнению с приступообразными (худшее качество ремиссий, меньшее осознание пациентами болезненности состояния, большая распространенность отсутствия терапевтического сотрудничества). При шубообразной и рекуррентной шизофрении большинство обострений развивалось на отдаленных этапах ремиссии (3-й год наблюдения).

Таблица 4.1.7

Общее количество обострений у больных с различными формами шизофрении

Периоды наблюдения	Параноидная	В виде приступов	Вялотекущая
12 месяцев	**59 (71,1%)**[1, 2]	30 (44,1%)	**32 (74,4%)**
	параноидная > приступообразная (хи2=11,23, p=0,0008) вялотекущая > приступообразная (хи2=9,81, p=0,002)		
24 месяца	11 (13,2%)	7 (10,3%)	7 (16,3%)
	статистически значимых различий между группами не выявлено		
36 месяцев	13 (15,7%)	**31 (45,6%)**	4 (9,3%)
	приступообразная > параноидная (хи2=16,21, p=0,0001) приступообразная > вялотекущая (p=0,0000, метод Фишера)		
Общее число обострений	83	68	43

Примечание

1 — полужирным шрифтом выделены значения, для которых выявлены статистически значимые различия.

2 — здесь и далее представлен % от общего количества обострений при каждой форме шизофрении.

4.1.2. Качество и структура ремиссий

В представленном разделе приводятся данные о качестве ремиссий и их структуре при лечении атипичными нейролептиками различных форм шизофрении. Кроме того, представлены результаты оценки социальной адаптации больных, которая является важным показателем, отражающим качество ремиссионного состояния.

Как было отмечено в предыдущем разделе, в течение 1-го года наблюдения при приеме клозапина, рисперидона, оланзапина и типичных нейролептиков обострения **параноидной шизофрении** развились в 14,8%, 95%, 85% и 63,3% случаев. Это привело к утрате сопоставимости групп больных, принимавших разные нейролептики. Поэтому нам не удалось сравнить качество ремиссий в различных группах. Длительная оценка динамики состояния была проведена только у больных, получавших клозапин. Качество ремиссий изучалось у 20 таких пациентов, у которых в течение 2 лет не отмечалось развития повторных обострений. Все эти случаи относились к среднепрогредиентному течению эндогенного процесса.

Клиническое наблюдение и оценка по шкале PANSS показали, что после отзвучания обострения в период последующей ремиссии непрерывно текущей параноидной шизофрении **состояние больных**, принимавших клозапин, **продолжало улучшаться**. Это проявлялось в очень медленном, постепенном ослаблении продуктивной симптоматики. Наблюдалась дальнейшая дезактуализация бредовых идей и психических автоматизмов. Во многих случаях обращало внимание ослабление нарушений стройности мышления. Примечательно, что у некоторых длительно болеющих появлялось сознание болезни, ощущение чуждости или субъективной тягостности переживаний, хотя полноценная критика у них не формировалась. В наиболее тяжелых случаях можно было говорить об «эмоциональной инкапсуляции» продуктивных расстройств, при которой сохранявшиеся переживания все в меньшей степени определяли поведение больных. Пациенты становились безучастными к ним, условно «сторонними наблюдателями».

Стандартизированная оценка доказывала результаты приведенного клинического наблюдения (табл. 4.1.8). В течение 2 лет отмечалось снижение среднего суммарного балла по подшкалам, отражающим продуктивные расстройства. Причем через 18 и 24 месяца наблюдения эти различия были статистически значимыми по сравнению с исходным уровнем ($p<0,05$). В течение 2 лет наблюдения тяжесть продуктивных и негативных расстройств снизилась на 7,9 и 1,8 балла.

Клиническое наблюдение показало, что сформированные у больных параноидной шизофренией **ремиссии** относились к **параноидному**, **психопатоподобному типу** и **типу Verschrobene**. Таких наблюдений соответственно было 12 (60%), 2 (10%) и 6 (30%). При параноидном

Таблица 4.1.8

Динамика психопатологической симптоматики и уровня социальной адаптации при приеме клозапина в период ремиссии у больных параноидной шизофренией
(суммарный средний балл по подшкалам PANSS positive и PANSS global, средний балл по PANSS negative, средний балл PSP)

Используемые методы оценки	Исходно	6 месяцев	12 месяцев	18 месяцев	24 месяца
PANSS positive + global	56,8 ±3,1^{V}	53,7 ±3,8	50,8 ±4,2	**49,2 ±4,3***	**48,9 ± 4,3***
PANSS negative	27,3 ±1,1	26,8 ±1,2	25,9 ±1,0	25,3 ±1,1	25,5 ±2,5
PSP	40,2 ±2,3	—	**52,4 ±2,8***	—	**60,8 ± 3,4***

Примечание:
Полужирный шрифт — значения, для которых выявлены статистически значимые различия.
^{V} — доверительный интервал при p=0,05.
***** — статистически значимые различия по сравнению с исходными значениями (при p<0,05).

варианте состояние больных определялось переплетением собственно дефицитарной симптоматики в виде эмоционально-волевого обеднения и продуктивных расстройств, проявляющихся бредовыми идеями различной степени выраженности. В легких случаях наблюдалась бредовая настроенность в виде подозрительности, настороженности, недоверчивости. Затем шли случаи инкапсулированного или диссимулируемого бреда. В редких случаях при большей тяжести состояния бредовые расстройства были довольно выражены. У всех больных были заметны нарушения стройности мышления. Этот вариант ремиссий наблюдался при активном течении шизофрении длительностью более 1–2 лет и на этапе затухания активности патологического процесса (формирование дефекта). Психопатоподобный (псевдопсихопатический) тип ремиссий проявлялся сочетанием эмоционально-волевого обеднения и психопатоподобной симптоматики в виде легкого возникновения вспышек гнева, возбудимости, взрывчатости, деструктивного поведения, особенно в ответ на субъективно неприятные для больного внешние события, эгоцентризма, дурашливости. В наших наблюдениях такая клиническая картина наблюдалась у больных с длительным течением патологического процесса на этапе его выгорания. При этом симптоматика более высоких регистров (бред, нарушения стройности мышления) могла входить в структуру описываемого симптомокомплекса, но не определяла состояния больных. Пациенты с ремиссиями типа Verschrobene будут описаны чуть ниже.

Довольно интересны данные о динамике состояния больных с **манифестацией параноидной шизофрении**. Несмотря на то что таких наблюдений было всего 6 (см. Раздел 2.4), полученные результаты

важны для понимания закономерностей развития патологического процесса и его чувствительности к лечению. Характеризуя эту группу, необходимо отметить, что ее составили случаи болезни, начавшейся в зрелом возрасте, длительностью течения не более 1 года (на момент начала предшествующей купирующей терапии), с признаками, позволяющими прогнозировать среднюю прогредиентность течения. Длительная терапия клозапином приводила к **значительному улучшению состояния таких больных**. Это проявлялось в существенном ослаблении психопатологических расстройств (табл. 4.1.9). При суммарной оценке по подшкалам PANSS positive и PANSS global их тяжесть уменьшилась на 11 и 13,8 балла от исходного уровня через 12 и 24 месяца. Терапия клозапином была эффективна в отношении не только продуктивных, но и негативных расстройств, что доказывалось статистически значимыми различиями при их оценке в процессе наблюдения по сравнению с исходным уровнем ($p<0,05$). Выраженность негативной симптоматики по PANSS negative через 12 и 24 месяца снизилась на 7,7 и 9,7 балла. Эти различия значительно **превышали средние показатели в группе больных параноидной шизофренией** (табл. 4.1.8). Обращает внимание, что лечение клозапином манифестации непрерывной параноидной шизофрении и шизофрении, протекающей приступообразно, приводит к тому, что **тяжесть психопатологической симптоматики** в этих группах больных **становится сопоставимой** (сравнение данных табл. 4.1.9 и табл. 4.1.10).

Ремиссии, сформированные спустя 1–2 года после начала терапии у больных с манифестацией параноидной шизофрении, а иногда и при более длительном ее течении, характеризовались довольно **высоким качеством** с практически полной редукцией психотической симптоматики. Наблюдалась лишь бредовая настроенность в виде подозрительности, настороженности, некоторого недоверия. Наиболее отчетливо это проявлялось в общении с окружающими. Больные были критичны к переживаниям, перенесенным во время предшествующего психоза. Выявлялись невыраженные нарушения мышления по эндогенному типу, однако они, скорее, входили в структуру дефекта, а не текущего процесса. В целом состояние больных можно было расценить как ремиссии типа Verschrobene с полной остановкой прогрессирования болезни на время лечения. Имеющиеся расстройства грубо не нарушали социальную адаптацию больных. Все это свидетельствует, что интенсивная терапия клозапином начального этапа параноидной шизофрении приводит к **переходу** ее **течения из непрерывного в условно приступообразное** (лекарственный патоморфоз). Описанная динамика представлена в Клиническом наблюдении 1 (см. Главу 5).

Динамическая стандартизированная **оценка социальной адаптации** у больных параноидной шизофренией, принимавших клозапин, свидетельствовала о постепенном повышении ее качества (табл. 4.1.8**)**.

Таблица 4.1.9

Динамика психопатологической симптоматики при приеме клозапина в период ремиссии у больных с манифестацией параноидной шизофрении
(суммарный средний балл по подшкалам PANSS positive и PANSS global и средний балл по PANSS negative)

Используемые методы оценки	Исходно	6 месяцев	12 месяцев	18 месяцев	24 месяца
PANSS positive + global	49,8 ±4,6^{V}	43,3 ±3,7	**38,8 ±2,9***	**36,5 ±2,9***	**36,0 ±3,1***
PANSS negative	26,5 ±1,9	24,0 ±2,1	**18,8 ±2,1***	**17,7 ±1,8***	**16,8±1,6***

Примечание

Полужирный шрифт — значения, для которых выявлены статистически значимые различия.

^{V} — доверительный интервал при p=0,05.

***** — статистически значимые различия по сравнению с исходными значениями (при p<0,05).

Непосредственно после выписки из стационара средний балл шкалы PSP (40,2) соответствовал «серьезному ухудшению функционирования в социальной и профессиональной сферах». Однако в процессе лечения этот показатель улучшался. Через 12 и 24 месяца затруднения в социальной и профессиональной сферах становились «умеренными» (52,4 и 60,8 балла). Через 12 месяцев средний балл по шкале PSP был значительно выше исходного (p<0,05). Через 24 месяца статистически значимые различия выявлялись не только по сравнению с исходным уровнем, но и с 12 месячным значением (p<0,05). Наиболее активно процесс адаптации протекал в течение 1-го года поддерживающей терапии, а затем положительная динамика несколько замедлялась.

Качество ремиссий при **шизофрении, протекающей в форме приступов**, сравнивалось у 27, 15 и 6 больных, принимавших клозапин, рисперидон и оланзапин. У этих пациентов было возможно оценить эффективность длительной непрерывной терапии, поскольку в течение 2 лет наблюдения у них не отмечалось развития повторных приступов заболевания. Остальные больные за это время выбыли из исследования из-за повторного развития острых психозов.

Прежде всего необходимо отметить, что в период ремиссии состояние больных всех групп **претерпевало определенную динамику**. В первые месяцы при отсутствии признаков остроты состояния больные оставались вялыми, безынициативными, малообщительными. Они были погружены в себя, отстранены от окружающих событий, стремились к уединению. Неохотно общались с окружающими, в т.ч. с родными. В беседе с врачом молчаливы. Кратко отвечали на вопросы. Предпочитали не обсуждать перенесенный психоз и свое настоящее состояние. На темы, не связанные с болезнью, говорили значительно

охотнее. Очерченных симптомов депрессии не выявлялось. Критично относились к отзвучавшему приступу, понимая болезненность своих переживаний во время него. Однако недостаточно осознавали тяжесть своего настоящего состояния. Установку на прием лекарств удавалось поддержать только при помощи методов убеждения и косвенного внушения, используемых регулярно во время очередных осмотров, и контроля родных. Однако в течение последующих полугода–года **состояние больных улучшалось**. Этот процесс протекал крайне инертно. Постепенно больные оживлялись, становились более доступными, расположенными к общению. Они медленно возвращались к повседневному ритму жизни, расширялся круг контактов и интересов. Появлялось желание продуктивной деятельности. Повышалось доверие к врачу и родным. Одновременно изменялось отношение к заболеванию. Пациенты начинали более осмысленно оценивать болезненность перенесенного психоза и своего настоящего состояния. Стремились к сотрудничеству с врачом. Улучшалось настроение. Эти изменения постепенно приводили к восстановлению социальной адаптации больных, являющейся лакмусом их психического состояния. Описанная динамика наблюдалась во всех группах, но была более заметной у больных, принимавших клозапин (Клинические наблюдения 5, 6 и 8, см. Главу 5)

Большой интерес вызывает **квалификация психопатологических расстройств**, определяющих состояние больных в первые месяцы наблюдения. Необходимо отметить первоначально возникшую трудность их разграничения и определения синдромологической принадлежности. Однако тщательное изучение психического состояния клиническим методом позволяет утверждать, что в большинстве случаев автор сталкивался с переплетением остаточной продуктивной симптоматики и вторичных негативных расстройств, являющихся следствием перенесенного психоза. Описанные симптомы патогенетически были связанны между собой и с острым периодом болезни, о чем свидетельствовало их гармоничное ослабление и корреляция уменьшения их тяжести с углублением осознания болезненности перенесенных переживаний. Нельзя не упомянуть и об определенной роли в развитии этих расстройств психотравмирующих факторов. Осознание своего нездоровья и внешняя стигматизация у некоторых больных, особенно с манифестным или «вторым» психозом, выступали в качестве сильных психологических факторов, ухудшающих состояние пациентов. Такое же значение имело появление ощущения несостоятельности у недостаточно компенсированных больных в условиях повышенных требований повседневной жизни. Поскольку точно оценить степень патопластического взаимодействия психогенной симптоматики с процессуальными расстройствами на начальном этапе ремиссии довольно сложно, для описания случаев, при которых

ее значение для состояния больного не вызывает сомнений, автор предлагает использовать термин «**эндореактивная симптоматика начального периода ремиссии**».

Представленные данные клинического наблюдения были подтверждены **стандартизированной оценкой** состояния больных (табл. 4.1.10).

Таблица 4.1.10

Динамика психопатологической симптоматики и уровня социальной адаптации в период ремиссии у больных шизофренией, протекающей в форме приступов

(суммарный средний балл по подшкалам PANSS positive и PANSS global, средний балл по PANSS negative, средний балл PSP)

Используемые методы оценки	Периоды наблюдения	Клозапин	Рисперидон	Оланзапин
PANSS positive + PANSS global	Исходно	43,3 ±2,1^{V}	45,1 ±2,0	44,5 ±1,7
	6 месяцев	**36,0 ±1,8***	40,6 ±1,5	39,8 ±0,9
	12 месяцев	**35,4 ±1,7****	40,0 ±1,4	39,0 ±1,9
	18 месяцев	35,3 ±1,6	38,7 ±1,9	38,8 ±1,9
	24 месяца	35,5 ±1,6	38,5 ±1,7	38,5 ±1,7
PANSS negative	Исходно	**21,6 ±1,5***	25,4 ±1,9	26,3 ±2,1
	6 месяцев	**18,1 ±1,3***	22,4 ±1,4	22,7 ±1,7
	12 месяцев	**15,7 ±1,2***	19,6 ±1,2	19,8 ±1,4
	18 месяцев	**15,0 ±0,9***	18,1 ±0,6	19,0 ±1,4
	24 месяца	**15,2 ±0,9***	18,0 ±0,7	18,2 ±1,2
PSP	Исходно	**50,5 ±1,8***	46,1 ±1,4	45,5 ±1,9
	12 месяцев	**62,1 ±2,8***	56,3 ±2,9	53,8 ±2,6
	24 месяца	**67,8 ±2,8***	60,7 ±4,0	59,7 ±5,2

Примечание

Полужирный шрифт — значения, для которых выявлены статистически значимые различия.

^{V} — доверительный интервал при p=0,05.

***** — клозапин < рисперидон и оланзапин (при p<0,05) /при оценке по PSP клозапин > рисперидон и оланзапин/.

****** — клозапин < рисперидон (при p<0,05).

Через 6 месяцев наблюдения тяжесть продуктивных расстройств при приеме клозапина, рисперидона и оланзапина снизилась на 7,3, 4,5 и 4,7 балла, и через 12 месяцев — на 7,9, 5,1 и 5,5 балла по сравнению с исходным уровнем (табл. 4.1.10). В дальнейшем состояние пациентов оставалось относительно стабильным. Описанные изменения касались в основном лишь одного психотического симптома PANSS

positive — «концептуальная дезорганизация» мышления и многих симптомов невротического регистра PANSS global — «напряженность», «манерность и поза», «депрессия», «моторная заторможенность», «отказ от сотрудничества», «нарушения внимания», «снижение критичности и осознания болезни», «нарушения воли», «активная социальная устраненность». Снижение тяжести негативных расстройств по подшкале PANSS negative при приеме клозапина, рисперидона и оланзапина составило 3,5, 3 и 3,6 балла и 5,9, 5,8 и 6,5 балла через 6 и 12 месяцев по сравнению с исходным уровнем. В дальнейшем значительных изменений не выявлялось. Корреляция снижения тяжести остаточной продуктивной симптоматики и негативных расстройств в течение 1-го года ремиссии подтверждает выдвинутое автором предположение об их патогенетическом единстве в этот период.

Сравнение эффективности терапии в различных группах показало, что через 6 месяцев прием клозапина приводил к большему ослаблению продуктивных расстройств, чем лечение другими атипичными нейролептиками (табл. 4.1.10). Через 12 месяцев статистически значимые различия выявлялись при сравнении этой группы больных с только пациентами, принимавшими рисперидон. В дальнейшем эта разница уже не достигала статистической значимости. Эффективность терапии рисперидоном и оланзапином была сопоставимой в течение всего периода наблюдения. Представленные данные свидетельствуют о более **быстром наступлении терапевтического эффекта при приеме клозапина** при равной эффективности всех нейролептиков в целом. Учитывая длительность процесса формирования ремиссии, высокая скорость наступления положительного эффекта имеет большое практическое значение.

Терапия клозапином также была более эффективна в отношении негативных расстройств. Различия между группами выявлялись уже исходно (табл. 4.1.10) вследствие большей эффективности клозапина при лечении острых психозов, что приводило к меньшей выраженности вторичных негативных расстройств на момент завершения купирующей терапии. Это наблюдение отражает **взаимосвязь между эффективностью купирующей нейролептической терапии и качеством последующей ремиссии.** В течение всего 2-летнего периода различия между группами сохранялись. Необходимо уточнить, что полученные в сравнительной части исследования данные об эффективности различных нейролептиков несколько условны, поскольку изначально группы не были сопоставимы по численности, а длительная непрерывная терапия оланзапином проводилось лишь в 6 случаях.

Прежде чем перейти к описанию **типологии ремиссий** при шизофрении, протекающей приступообразно, важно отметить, что их варианты определялись автором спустя длительный срок (годы) после начала их формирования. К этому времени происходила окончательная

психопатологическая консолидация ремиссионного состояния и нивелировка нейролептического синдрома, который на более ранних этапах мог затруднять правильную верификацию психического статуса. Например, в период купирующей и на начальных этапах поддерживающей терапии прием нейролептиков вызывал развитие астении[1], заторможенности, аспонтанности. Эти расстройства формально схожи с астеническим или апатическим симптомокомплексами в структуре соответствующих типов ремиссий, но по сути (патогенетически) ничего общего с ними не имеют. Поэтому оценка структуры ремиссии в это время была бы ошибочна.

Длительное клиническое наблюдение показало, что в группе больных шизофренией, протекающей в виде приступов, формировалось 3 типа ремиссий. При лечении **клозапином** преобладали ремиссии простой структуры, соответствующие их **апатическому** (аутистическому) **варианту** (21 наблюдение — 77,8%). В этих случаях состояние больных определялось эмоционально-волевым обеднением, степень выраженности которого, однако, у разных больных была неодинакова и зависела от длительности болезни. Дополнительная симптоматика, которая могла присутствовать в структуре симптомокомплекса у таких больных, была настолько слаба, что не определяла их состояния. Это наблюдение доказывало высокую эффективность клозапина и свидетельствовало о хорошем «отщеплении» продуктивной симптоматики, **приближении состояния больных к «чистому» дефекту** (Клинические наблюдения 5 и 6, см. Главу 5). В 4 случаях (14,8%) наблюдалось становление **астенических ремиссий** в виде повышенной утомляемости, снижения психического тонуса. Состояние 2 больных (7,4%) было расценено как ремиссии, приближающиеся к **параноидным**. Эти случаи относились к длительному течению шизофрении с большим количеством приступов в анамнезе. Причем в их структуре преобладал не бред, а нарушения ассоциативного процесса.

В группе больных, принимавших **рисперидон**, преобладали **астенические ремиссии** (Клиническое наблюдение 6, см. Главу 5). Таких наблюдений было 11 (73,3%). Их структура отличалась от аналогичных ремиссий, сформированных при лечении клозапином, **большей**

---

[1] В настоящее время понятие нейролептический «астенический синдром», описанное в работах Зеневича Г.В. (1964) и Авруцкого Г.Я. с соавт. (1974), не используется при характеристике побочных эффектов нейролептиков. Однако ,на наш взгляд, такое нежелательное явление не редкость. Достаточно вспомнить больных, у которых при начале приема нейролептиков, особенно их высоких доз, развивается сильная утомляемость в сочетании с взрывчатостью, раздражительностью, «всплесками» дисфории. Мы склонны полагать, что термин «астения» в этом случае вполне правомерен. Он отражает как структуру описанного состояния, так и его этиологический фактор, поскольку нейролептическая терапия по сути представляет собой воздействие экзогенной природы.

выраженностью психической истощаемости и эмоционально-волевого снижения. Также у больных, принимавших рисперидон, в структуре астенических ремиссий был более выражен депрессивно-ипохондрический компонент в виде фиксации на тяжести своего состояния и ощущения его бесперспективности. У 2 больных (13,3%) наблюдалось формирование ремиссий, с преобладанием нарушений мышления (**параноидный тип**). **Апатическая** и **психопатоподобная** ремиссии были сформированы у 2 больных (6,7% и 6,7%).

Длительный прием **оланзапина** приводил к формированию ремиссий, по структуре приближающихся к **апатическим** (100%). Возможно, такая однородность их структуры в этой группе больных была связана с малочисленностью изученной выборки.

Статистическое сравнение количества больных с различными типами ремиссий в разных группах показало, что при лечении клозапином чаще формировался их апатический тип (p=0,0000, метод Фишера), а при терапии рисперидоном — астенический вариант (p=0,0004, метод Фишера). Остальные различия между группами, выявляемые при статистическом анализе полученных данных, мы считаем недостоверными из-за небольшого количества наблюдений.

Необходимо подчеркнуть, что одновременно с выявленными различиями эффективности атипичных нейролептиков при шизофрении, протекающей приступообразно, полученные данные позволяют сделать **вывод**, который **важен для понимания динамики, развития шизофренического процесса**. В течение года после отзвучания острых проявлений психоза состояние больных было довольно неустойчивым. С одной стороны, наблюдалось медленное, инертное ослабление остаточных продуктивных расстройств и вторичной негативной симптоматики, «консолидация» критики. С другой стороны, очень высокой была частота развития повторных приступов болезни, связанных с нарушением режима терапии из-за еще недостаточного осознания пациентами болезненности своего настоящего состояния. Поэтому этот период, на наш взгляд, является «переходным» от психоза к ремиссии. Причем его можно рассматривать либо как завершающий этап шуба, либо как начало становления ремиссии. В наших наблюдениях наибольшая эффективность лечения в это время отмечалась при продолжении интенсивной нейролептической терапии, часто той, которая использовалась в период острого состояния. Значительное снижение дозы нейролептика в это время или его «замена» на средство меньшей мощности приводило к ухудшению состояния. Это наблюдение позволяет нам высказать мнение, что описанный переходный период правильнее рассматривать как завершение острого приступа болезни (шуба) с необходимостью терапевтической тактики, соответствующей острому состоянию. Начало же ремиссии целесообразно относить к периоду отзвучания остаточных продуктивных и вторичных негатив-

ных расстройств, т.е. примерно спустя полгода-год после купирования острой психотической симптоматики. Лишь после этого можно оценивать ее качество, делать вывод о тяжести и структуре сформировавшегося «истинного» дефекта.

Улучшение психического состояния больных приступообразной шизофренией, принимавших различные атипичные нейролептики, отражалось в повышении уровня их **социальной адаптации** (табл. 4.1.10). Стандартизированная оценка по шкале PSP свидетельствовала, что во всех группах наблюдалось постепенное возвращение (вернее «приближение») больных к относительно полноценному функционированию. Через 12 и 24 месяца средний балл этой шкалы значительно превышал исходные значения ($p<0,05$). Статистически значимые межгрупповые различия (более высокое функционирование при терапии клозапином) выявлялись уже исходно (следствие более высокой эффективности клозапина при купирующей терапии) и сохранялись вплоть до окончания наблюдения ($p<0,05$). Различий между другими группами выявлено не было. Более высокий уровень социальной адаптации при лечении клозапином был связан с его большей эффективностью в отношении как продуктивных, так и негативных расстройств.

Относительно невысокая частота развития обострений **вялотекущей шизофрении** (по сравнению с ее другими формами) позволила изучить эффективность длительной поддерживающей терапии этой формы заболевания в течение 3 лет. Количество наблюдений составило 8, 11, 12 и 11 при приеме клозапина, рисперидона, оланзапина и кветиапина соответственно.

Стандартизированная оценка продуктивной симптоматики проводилась по подшкале PANSS global, поскольку именно она включает в себя симптомы, отражающие состояние больных этой формой шизофрении (табл. 4.1.11). В течение всего периода наблюдения значительных различий между группами в выраженности продуктивных расстройств невротического регистра выявлено не было. Во всех группах в течение 1-го года терапии наблюдалась слабо положительная динамика без статистически значимых различий по сравнению с исходным уровнем. Также обращает внимание постепенное сокращение границ доверительных интервалов, означающее уменьшение различий тяжести состояния больных в каждой из групп. Примечательно отсутствие статистически значимых различий между группами в начале наблюдения, несмотря на их наличие на момент окончания купирующей терапии (см. Раздел 3.1.3). Это объясняется тем, что длительное наблюдение проводилось над больными с высоким качеством сформированных ремиссий. Остальные пациенты выбыли из исследования из-за развития повторных обострений. Этим же определяется и отсутствие статистически значимых различий между группами при стандартизированной оценке их состояния в процессе наблюдения.

Различия между группами были выявлены при **стандартизированной оценке негативной симптоматики** по шкале PANSS negative (табл. 4.1.11). В течение всего периода наблюдения терапия клозапином была более эффективна, чем применение рисперидона и кветиапина, а через 6, 12 и 30 месяцев его прием приводил к большему ослаблению негативных расстройств, чем лечение оланзапином. Через 12 месяцев поддерживающей терапии и вплоть до окончания наблюдения терапия кветиапином была более эффективна, чем применение рисперидона. И наконец, прием оланзапина приводил к большему улучшению состояния больных, чем лечение рисперидоном, через 24, 30 и 36 месяцев наблюдения. Во всех группах состояние больных улучшалось настолько, что эта разница достигала статистической значимости по сравнению с исходным уровнем. Такое наблюдение свидетельствовало о **высокой эффективности всех атипичных нейролептиков**.

Результаты тщательного клинического наблюдения несколько отличались от данных приведенной стандартизированной оценки. Оно показало различие эффективности атипичных нейролептиков в период ремиссии вялотекущей шизофрении в отношении продуктивных расстройств. Такое несоответствие было связано с «мягкостью» различий этой симптоматики, не улавливаемых стандартизированными шкалами, но определяемых при регулярном полном методическом обследовании больных.

Различия эффективности атипичных нейролептиков прежде всего, касались симптомов эндогенного круга. При лечении клозапином, оланзапином и кветиапином реже возникали аутохтонные аффективные колебания по типу кратковременных неглубоких субдепрессий или реакций сниженного настроения и экзальтации. У больных, принимавших клозапин, реже наблюдались транзиторные обострения психопатоподобной симптоматики, астено-ипохондрические и деперсонализационные расстройства. Напротив, при лечении рисперидоном больные были склонны к их развитию. При применении клозапина, оланзапина и кветиапина намного реже наблюдалось усиление тревожной симптоматики. Клиническое наблюдение также свидетельствовало о различии эффективности терапии в отношении негативной симптоматики. Терапия оланзапином и особенно клозапином была эффективной в отношении нарушений мышления по эндогенному типу, впрочем, выраженных у наших больных неярко. Напротив, применение рисперидона и кветиапина практически не влияло на эти расстройства. При лечении клозапином и кветиапином наблюдалась большая активизация больных и оживление эмоциональных реакций, чем при лечении оланзапином и особенно рисперидоном.

Особый интерес вызывает различие эффективности атипичных нейролептиков при ситуационно обусловленных психогенных расстройствах, легко развивающихся у больных вялотекущей шизофре-

Таблица 4.1.11

Динамика психопатологической симптоматики и уровня социальной адаптации в период ремиссии у больных вялотекущей шизофренией

(средний балл по PANSS global, средний балл по PANSS negative, средний балл PSP)

Используемые методы оценки	Периоды наблюдения	Клозапин	Рисперидон	Оланзапин	Кветиапин
PANSS global	Исходно	21,0 ±1,6^{V}	25,1 ±3,4	25,6 ±3,6	24,5 ±4,0
	6 месяцев	20,6 ±1,7	24,0 ±2,7	24,3 ±3,0	22,6 ±2,9
	12 месяцев	21,1 ±1,6	22,0 ±2,0	23,2 ±2,5	21,8 ±2,1
	18 месяцев	20,1 ±1,5	21,8 ±1,9	22,8 ±2,5	21,5 ±1,9
	24 месяца	20,1 ±1,8	21,8 ±2,0	22,8 ±1,9	21,4 ±1,1
	30 месяцев	20,0 ±1,7	21,9 ±1,9	22,8 ±1,7	21,4 ±1,0
	36 месяцев	20,0 ±1,3	21,7 ±1,7	22,3 ±1,1	21,5 ±1,1
PANSS negative	Исходно	17,5 ±1,6	21,3 ±2,2	21,9 ±2,8	20,2 ±1,6
	6 месяцев	**16,1 ± 1,5***	19,9 ±1,7	21,0 ±2,3	19,0 ±1,3
	12 месяцев	**15,0 ± 0,5***	18,7 ±1,1	18,5 ±2,1	**16,9 ±0,6****
	18 месяцев	**14,6 ±0,6*****	18,1 ±0,9	16,2 ±1,5	**16,3±0,5****
	24 месяца	**14,4 ± 0,6*****	18,1 ±0,7	**15,9 ± 1,4******	**16,0 ±0,5****
	30 месяцев	**14,3 ± 0,5***	17,8 ±0,8	**15,8 ± 0,8******	**16,2 ±0,6****
	36 месяцев	**14,4 ±0,5*****	18,0 ±0,9	**15,5 ±0,9******	**16,1±0,5****
PSP	Исходно	57,5 ±3,3	56,8 ±2,6	56,9 ±2,2	57,3 ±2,8
	12 месяцев	**68,8 ±3,5*******	61,4 ±2,3	63,8 ±1,3	**65,8 ±2,0****
	24 месяца	**72,4 ± 3,1*******	63,0 ±2,1	**67,5 ± 1,0******	**68,5 ±1,7****
	36 месяцев	**72,0 ±4,0********	63,3 ±2,0	**67,4 ± 1,2******	**68,9 ±1,6****

Примечание

Полужирный шрифт — значения, для которых выявлены статистически значимые различия.

^{V} — доверительный интервал при p=0,05.

***** — клозапин < рисперидон, оланзапин и кветиапин (при p<0,05).

****** — кветиапин < рисперидон (при p<0,05) /при оценке по PSP кветиапин >рисперидон/.

*** — клозапин < рисперидон и кветиапин (при p<0,05).

**** — оланзапин < рисперидон (при p<0,05) /при оценке по PSP оланзапин > рисперидон/.

***** — клозапин > рисперидон и оланзапин (при p<0,05).

******** — клозапин > рисперидон (при p<0,05).

нией, особенно при небольшой давности процесса. При лечении оланзапином, кветиапином и особенно клозапином, значительно реже, чем при терапии рисперидоном, наблюдались ситуационно обусловленные истеро-эксплозивные реакции в виде вспышек гнева, деструктивного поведения. В случае же их развития они были кратковременными и не столь выраженными, как у больных, принимавших рисперидон. Указанные различия между группами прослеживались и в отношении тревожных расстройств, развивающихся в ответ на внешние события. При лечении клозапином, оланзапином и особенно кветиапином значительно реже наблюдались неглубокие ситуационно спровоцированные аффективные расстройства в виде истеро-субдепрессивных и субдепрессивных реакций. Напротив, при лечении рисперидоном наблюдалась легкость возникновения эпизодов подавленного настроения. Наиболее отчетливо эти различия наблюдались в период наибольшей неустойчивости состояния больных в течение 1-го года после купирования предшествующего обострения.

Клиническое обследование больных позволило определить **типы сформированных ремиссий** при вялотекущей шизофрении. При лечении клозапином наблюдались апатические (7 наблюдений — 87,5%) и астенические ремиссии (1 наблюдение — 12,5%). При лечении рисперидоном в 6 случаях (54,5%) ремиссии характеризовались преобладанием истощаемости (астенический тип). У 4 больных (36,4%) наблюдался их тимопатический вариант. В 1 случае (9,1%) преобладало эмоционально-волевое снижение (апатический тип). При лечении оланзапином у равного количества больных (по 6 наблюдений — 50%) отмечалось формирование апатических и астенических ремиссий. Становление ремиссий при приеме кветиапина чаще соответствовало апатическому типу (8 больных — 72,7%) и реже астеническому (3 больных — 27,3%).

Учитывая немногочисленность наблюдения больных с различными вариантами ремиссий, нельзя с уверенностью говорить о различии групп по тому или иному варианту, но все же необходимо отметить некоторые особенности. При лечении клозапином преобладал апатический вариант ремиссии, тогда как при терапии рисперидоном — астенический тип, хотя эта разница не была статистически значимой. У больных, принимавших рисперидон, отмечены случаи тимопатических ремиссий, не выявленные в других группах, что лишний раз свидетельствует о недостаточной эффективности этой терапии в отношении аффективных расстройств. В проведенном исследовании не было выявлено ни одного случая психопатоподобного или обсессивного варианта ремиссий, часто описываемых при вялотекущей шизофрении, что может быть связано с отсутствием в выборке для длительного наблюдения больных психопатоподобной формой заболевания из-за развития у них обострений в пределах 3-летнего периода. Автор на-

блюдал легкие обсессии в структуре ремиссий, но они отнюдь не определяли состояния больных в такой степени, что можно было говорить об обсессивном типе ремиссионного состояния. Возможно, это было связано с тем, что сформированные ремиссии у обследованных больных были довольно качественными. Наконец, необходимо подчеркнуть, что при приеме клозапина явно прослеживалось его седативное действие. Однако оно не ухудшало качество ремиссионного состояния, а напротив, «страховало» больных от тревоги (анксиолитический компонент) и переутомления (снотворный компонент), что и определяло редкость возникновения тревожных расстройств и астенического варианта ремиссий. Это наблюдение было справедливо и для больных приступообразной шизофренией, принимавших клозапин.

В заключение необходимо остановиться на вопросе **социальной адаптации** больных вялотекущей шизофренией. Как и при других формах шизофрении, длительная поддерживающая терапия вялотекущего процесса способствовала значительному улучшению функционирования больных. Безусловно, положительная динамика определялась не только лекарственным лечением, но и регулярной психотерапией, проводимой врачами, психотерапевтической ролью семьи, постепенным «психологическим приспособлением» больных к обычной жизни (ослабление стигматизации, снижение роли психотравмирующих факторов начального периода адаптации). Однако нейролептическая терапия имела огромное значение. Доказательством этому является корреляция между улучшением психического состояния больных и повышением уровня социальной адаптации (табл. 4.1.11). После выписки из стационара средние баллы по шкале PSP в каждой группе больных соответствовали «значительному затруднению в социальной и профессиональной сферах». Через 24 и 36 месяцев этот показатель при приеме клозапина соответствовал уровню «слабого ухудшения», а при лечении рисперидоном, оланзапином и кветиапином — «заметному ухудшению». Через 12 и 24 месяца применение клозапина было более эффективным, чем лечение рисперидоном и оланзапином ($p<0,05$). Одновременно социальное функционирование больных, принимавших кветиапин, было лучше, чем пациентов, лечившихся рисперидоном ($p<0,05$). Через 24 месяца сходные различия были выявлены между группами больных, получавших оланзапин и рисперидон ($p<0,05$). Статистически значимой разницы между группами пациентов, лечившихся клозапином и кветиапином, оланзапином и кветиапином, выявлено не было.

* * *

Результаты, полученные при изучении эффективности поддерживающей терапии различных форм шизофрении, позволяют сделать ряд принципиальных выводов. Они важны как для понимания динами-

ки становления ремиссионных состояний в целом, так и для определения эффективности разных атипичных нейролептиков.

После завершения купирующей терапии (отзвучание наиболее острых проявлений психоза в рамках обострений или острых приступов шизофрении) длительный прием поддерживающей терапии приводит к дальнейшему медленному улучшению состояния больных. Такая динамика наблюдается при различных формах шизофрении. Она проявляется ослаблением «остаточных» продуктивных и вторичных негативных расстройств, а также психогенной симптоматики периода адаптации. Максимальное улучшение состояния наблюдается спустя полгода-год (и даже позже) после купирования обострения заболевания. После завершения этого периода происходит консолидация ремиссии, окончательно формируется ее структура (т.е. структура дефекта!), максимально восстанавливается социальная адаптация. Полученные данные свидетельствуют, что описанный период неустойчивого состояния (полгода-год) патогенетически более близок к этапу обострения шизофрении, чем к периоду ремиссии. Наиболее отчетливо это прослеживается при шизофрении, протекающей приступообразно.

Особенности изученной выборки больных позволили сравнить эффективность длительного приема различных атипичных нейролептиков при шизофрении, протекающей в форме приступов, и вялом течении заболевания.

При шубообразной и рекуррентной шизофрении долгосрочная эффективность клозапина, рисперидона и оланзапина в отношении продуктивных расстройств сопоставима. Однако при терапии клозапином состояние больных улучшается гораздо быстрее, что имеет большое практическое значение. Применение клозапина более эффективно, чем применение других нейролептиков, при лечении негативной симптоматики. Причем это связано с большей эффективностью как длительного поддерживающего лечения, так и краткосрочной купирующей терапии.

При вялотекущей шизофрении эффективность клозапина, рисперидона, оланзапина и кветиапина в отношении продуктивной симптоматики примерно сопоставима. Однако различия наблюдаются при сравнении динамики негативных расстройств. В этом случае эффективность терапии убывает в ряду: клозапин — оланзапин, кветиапин — рисперидон.

Эффективность клозапина при непрерывной параноидной шизофрении довольно высока и коррелирует с длительностью заболевания. При его манифестации длительный прием клозапина приводит к значительному ослаблению продуктивных расстройств иногда вплоть до доболезненного уровня, способствует переходу течения болезни из непрерывного в условно приступообразное (лекарственный патоморфоз).

Психопатологическая структура лекарственных ремиссий зависит прежде всего от особенностей патологического процесса. При неблаго-

приятном течении шизофрении (особенно параноидная форма, некоторые случаи длительного течения шубообразной шизофрении) в структуре ремиссий наряду с негативной симптоматикой ярко выражены продуктивные расстройства (бред, нарушения стройности мышления, психопатизация). При более «мягких» вариантах течения шизофрении структура ремиссий определяется сочетанием негативной симптоматики и продуктивных расстройств невротического регистра (астенический синдром, нарушения поведения, обсессии, колебания настроения).

Терапия различными атипичными нейролептиками вносит значительные особенности в структуру лекарственных ремиссий. Применение клозапина чаще приводит к формированию ремиссий, «бедных» продуктивными расстройствами. Его длительный прием способствует их хорошему «отщеплению», приближению структуры ремиссии к простому апатическому дефекту. Другие типы ремиссий (астенические, параноидные, психопатоподобные и др.) при такой терапии формируются реже, чем при приеме других атипичных нейролептиков. Наиболее отчетливо это прослеживается при шизофрении, протекающей приступообразно. Наиболее благоприятный вариант ремиссий при терапии рисперидоном характеризуется сочетанием симптомов простого дефицита и повышенной истощаемости (астенический вариант ремиссий). Часто в их структуре присутствуют аффективные и ипохондрические включения. Апатические ремиссии при приеме рисперидона формируются редко. Особенности изученной выборки позволили провести анализ структуры ремиссий при приеме оланзапина и кветиапина только у больных вялотекущей шизофренией. Применение этих нейролептиков приводит к формированию как апатических, так и астенических ремиссий.

4.2. Факторы, влияющие на эффективность поддерживающей (активной) терапии

Этот раздел посвящен изучению влияния ряда факторов на эффективность длительной поддерживающей терапии. Основное внимание уделено значению переносимости и безопасности лечения, терапевтического сотрудничества и роли семьи. Большой интерес представляют данные о взаимодействии этих факторов.

4.2.1. Значение переносимости и безопасности лечения

Спектр нежелательных явлений при длительном поддерживающем лечении отличался от того, который был описан в период купирующей терапии (см. Раздел 3.2). При приеме всех нейролептиков в большинстве случаев наблюдалось **ослабление** гипотензивного действия, нежелательного влияния на желудочно-кишечный тракт

и неврологическую сферу. Такая динамика побочных эффектов хорошо известна и описана в литературе ранее [Авруцкий Г.Я. и соавт., 1974, 1988; Мосолов С.Н., 1996; Читая Н.Н., 2009; Kaplan H.I. et al., 1994; American Psychiatric Association, 2004 и др.]. У обследованных больных улучшение переносимости было связано как с биологическим механизмом адаптации (развитие толерантности) к побочным эффектам[1], так и с фармакологическим фактором, заключающимся в снижении доз нейролептиков в период поддерживающего лечения. Большое значение биологической адаптации доказывалось тем, что даже у тех пациентов, у которых снижение дозы нейролептиков не проводилось или было незначительным (обычно при параноидной шизофрении), переносимость терапии улучшалась.

Большой интерес представляют случаи **объективно определяемого временного усиления тяжести нежелательных явлений** при поддерживающей терапии, несмотря на снижение доз нейролептиков. Обычно это явление наблюдалось по мере улучшения психического состояния пациентов в период ремиссии, ее стабилизации. Наиболее ярко оно прослеживалось при высоком качестве сформированных ремиссий и поэтому может быть расценено как хороший прогностический признак. Дальнейшее постепенное снижение доз нейролептиков улучшало их переносимость. Динамику лечебного процесса в таких случаях можно описать следующим образом: улучшение психического состояния → ухудшение переносимости → снижение дозы нейролептика → улучшение психического состояния → ухудшение переносимости → снижение дозы нейролептика → и т.д. Безусловно, эта цепочка была небеспредельной и обрывалась, когда состояние больных улучшалось максимально. У пациентов с низким качеством ремиссий, особенно при непрерывном безремиссионном течении болезни, описанное явление отмечено не было.

У многих больных при длительном приеме нейролептиков развивались **«новые» нежелательные явления**, не наблюдавшиеся в период краткосрочной купирующей терапии или рассматривающиеся при ее проведении как лечебный эффект. Это было связано либо с изменением психического состояния больных, как в случае лекарственной седации, либо с медленным, постепенным нарастанием побочных эффектов, как при повышении массы тела, либо с возможностью их выявления только в условиях обычной жизни, как в случае нарушений сексуальной функции.

---

[1] Более подробно механизмы адаптации к побочным эффектам нейролептиков рассмотрены автором в статье «Соматические побочные эффекты современной антипсихотической терапии: механизмы развития, клинические проявления, роль в ограничении эффективности лечения шизофрении и методы коррекции» (Российские медицинские Вести. — 2008 — XIII (3): 23–33).

Так же как в Разделе «Купирующая терапия», при описании побочных эффектов при поддерживающем лечении автор не будет подробно останавливаться на анализе их частоты и динамики, поскольку эти вопросы были хорошо изучены ранее [Мосолов С.Н., 2004; Горобец Л.Н., 2007; Читая Н.Н., 2009; American Psychiatric Association, 2004; Alvarez E. et al., 2006]. Приведем лишь общие данные, подтверждающие соображения, высказанные выше (табл. 4.2.1). Обращает внимание сопоставимость групп по частоте развития экстрапирамидной симптоматики, хотя при купирующей терапии она значительно чаще наблюдалась при приеме рисперидона и оланзапина. Это связано с улучшением переносимости длительной терапии в связи с ее коррекцией. Ни у одного больного не наблюдалось нежелательных явлений, тяжесть которых превышала бы 3 балла по шкале UKU в течение длительного времени, поскольку в этих случаях по этическим соображениям проводилась коррекция дозы нейролептика. «Замена» одного нейролептика на другой не проводилась.

Эффективность длительной нейролептической терапии в значительной степени определялась ее переносимостью. В отличие от периода купирующей терапии, во время которой снижение эффективности было обусловлено несколькими факторами, при длительном приеме нейролептиков главной, практически единственной причиной был **субъективный дискомфорт** или **изменения во внешности** из-за плохой переносимости антипсихотических средств, **приводящие к нарушению терапевтического сотрудничества**. По сравнению со стационарным лечением при длительной поддерживающей терапии роль нежелательных явлений в формировании и поддержании терапевтического сотрудничества значительно возрастала, поскольку контроль над приемом лекарств становился менее строгим. С другой стороны, примечательны наблюдения, при которых **развитие побочных эффектов способствовало повышению эффективности лечения**. Они будут описаны ниже.

В проведенном исследовании не наблюдалось больных, у которых нежелательные явления представляли бы угрозу для здоровья. Случаев развития осложнений отмечено не было. Также не отмечалось «первичного» формирования у родственников негативного отношения к проводимому лечению. Стереотип их отношения к лечению формировался намного раньше — при купирующей терапии. Однако при амбулаторном лечении такие родные получали возможность активно вмешиваться в его процесс. Это приводило к тому, что в этих случаях в течение первых 9 месяцев поддерживающей терапии подавляющее число больных нарушали ее режим (см. Раздел 4.2.2).

Содержание жалоб больных на дискомфорт определялось спектрами побочных эффектов нейролептиков, представленными в табл. 4.2.1. Случаев индивидуальной непереносимости, отмеченных при

Таблица 4.2.1

Частота основных побочных эффектов атипичных нейролептиков, отмеченных при проведении поддерживающей терапии

Побочные эффекты	Клозапин	Рисперидон	Оланзапин	Кветиапин
Седативное действие (1.1–1.3, 1.7)[1]	**50 (62,5%)[2]**	14 (20,3%)	**38 (56,7%)**	**12 (57,1%)**
	клозапин > рисперидон (хи2=26,94, p=0,0000) оланзапин > рисперидон (хи2=19,1, p=0,0000) кветиапин > рисперидон (хи2 с поправкой Йетса=8,93, p=0,003)			
Экстрапирамидные расстройства (2.1–2.6)	2 (2,5%)	4 (5,8%)*	3 (4,5%)*	1 (4,8%)
	статистически значимых различий между группами не выявлено			
Гиперсаливация (3.2)	**24 (30%)***	0 (0%)	4 (6%)	0 (0%)
	клозапин > рисперидон (p=0,0000, метод Фишера) клозапин > оланзапин (p=0,0002, метод Фишера) клозапин > кветиапин (p=0,003, метод Фишера)			
Сухость во рту (3.3)	4 (5%)*	3 (4,3%)*	**11 (16,4%)***	2 (9,5)
	оланзапин > клозапин (p=0,03, метод Фишера) оланзапин > рисперидон (p=0,03, метод Фишера)			
Запоры (3.6)	**16 (20%)***	2 (2,9%)*	**9 (13,4%)***	1 (4,8%)
	клозапин > рисперидон (p=0,002, метод Фишера) оланзапин > рисперидон (p=0,03, метод Фишера)			
Ортостатическая гипотензия (3.9)	5 (6,3%)*	1 (1,4%)	3 (4,5%)*	1 (4,8%)
	статистически значимых различий между группами не выявлено			
Повышение массы тела[3] (4.5)	**49 (61,3%)**	28 (40,6%)	**42 (62,7%)**	7 (33,3%)
	клозапин > рисперидон (хи2=6,34, p=0,01) клозапин > кветиапин (хи2 с поправкой Йетса=4,18, p=0,04) оланзапин > рисперидон (хи2=6,65, p=0,01) оланзапин > кветиапин (хи2 с поправкой Йетса=4,46, p=0,03)			

Примечание

Полужирный шрифт — значения, для которых выявлены статистически значимые различия.

1 — пункты шкалы UKU.

2 — здесь и далее представлен % от общего числа пациентов, принимавших тот или иной нейролептик.

* — обозначены статистически значимые различия по сравнению с частотой данного побочного эффекта при купирующей терапии (см. табл. 3.2.1). Эти различия свидетельствуют об ослаблении некоторых нежелательных реакций с течением времени.

купирующей терапии, выявлено не было. При длительном лечении тяжесть побочных эффектов значительно ослабевала, однако часть больных активнее жаловались на неприятные ощущения, чем при купирующей терапии. Это было связано с **более «острым» восприятием** ими **тягостных явлений** в условиях обычной жизни и **ослаблением психотерапевтической поддержки** медицинскими работниками из-за более редкого общения.

Степень страдания больных от побочных эффектов **определялась** не только их тяжестью, но и **особенностями психического состояния**. Чаще других на дискомфорт от терапии жаловались пациенты с невысоким качеством ремиссий, в структуре которых была выражена продуктивная симптоматика (особенно параноидный и психопатоподобный типы ремиссий, ипохондрическая симптоматика в структуре различных симптомокомплексов). Причем у таких больных интенсивность жалоб не всегда коррелировала с тяжестью нежелательных явлений. Даже незначительные проявления субъективного дискомфорта могли стать причиной нарушения терапевтического сотрудничества вплоть до полного отказа от приема лекарств. Например, «минимальные» побочные эффекты приводили к обрыву терапии больными с психопатоподобной симптоматикой. Следует подчеркнуть, что в этом случае субъективный дискомфорт часто выступал лишь предлогом, используемым пациентами для обоснования прекращения приема лекарств, тогда как причина этого заключалась в отсутствии у них критики к своему психическому состоянию или хотя бы ощущения его болезненности (сознание болезни). При ипохондрической симптоматике побочные эффекты незначительной тяжести перерастали в интенсивное страдание больных, иногда с их «вплетением» в канву психопатологических переживаний.

В ряде случаев дискомфорт от приема нейролептиков был связан с психологическим фактором в виде **внешней** или **самостигматизации**. Такие больные испытывали не физический, а психологический дискомфорт от изменений во внешнем виде, например от угревой сыпи, непроизвольных движений, или пастозности лица, или отношения к ним окружающих. Стигматизация в связи с побочными эффектами была характерна для пациентов с высоким качеством ремиссий при незначительной выраженности как продуктивных, так и негативных расстройств. Напротив, больные с выраженными изменениями личности обычно были безразличны к перемене внешнего вида. Чаще всего больные жаловались на увеличение веса, поскольку этот побочный эффект был наиболее распространен. Интересно, что при высоком доверии больных или их родственников к психиатрической службе нарушение терапевтического сотрудничества проявлялось не изменением схемы приема нейролептиков, а самовольным использованием различных лекарственных средств для коррекции веса. Показательны

два наблюдения, в которых больные по совету родных или знакомых для снижения веса начинали принимать незарегистрированные в РФ лекарственные средства импортного производства, содержащие **психостимуляторы**. О подобном лечении становилось известно post factum после непредвиденного внезапного развития обострений болезни, которые нельзя было связать ни с нарушением режима приема нейролептиков, ни с самостоятельным прогрессированием заболевания (Клиническое наблюдение 5, см. Главу 5). При тщательном расспросе становилось известно о применении лекарств, снижающих вес. Изучение данных, представленных на этикетке или в инструкции, позволяло определить их состав (многие растительные компоненты, фенфлурамины). О небезопасности такой терапии ни пациенты, ни их родственники, конечно, не знали.

Как показано в табл. 4.2.1, побочные эффекты чаще развивались при приеме клозапина и оланзапина, реже — при лечении рисперидоном и кветиапином. Это определяло различную частоту нарушения больными режима терапии при приеме разных атипичных нейролептиков. Субъективный дискомфорт сильно влиял на терапевтическое сотрудничество, однако оно было связано и с другими факторами, например с эффективностью лечения или с отношением к нему родных (см. Раздел 4.2.2). Поэтому нарушение режима приема лекарств обычно наблюдалось при **сочетании** у одного больного **нескольких «неблагоприятных» факторов**. Например, высокая эффективность клозапина часто «нивелировала» субъективный дискомфорт от терапии. Напротив, дискомфорт при приеме оланзапина у многих больных «дополнялся» его низкой эффективностью, что приводило к более частому нарушению терапевтического сотрудничества. Показателен пример седативного действия, одинаково часто развивавшегося при длительном лечении клозапином и оланзапином. Больные, принимавшие клозапин, реже жаловались на сонливость, разбитость, тяжесть в теле и голове, чем пациенты, лечившиеся оланзапином. В целом же на субъективный дискомфорт жаловались 56 (70%), 24 (34,8%), 41 (61,2%), 13 (61,9%) больных, принимавших клозапин, рисперидон, оланзапин и кветиапин. При лечении рисперидоном их число было значительно ниже, чем при приеме клозапина (хи2=18,48, p=0,0000) и оланзапина (хи2=9,5, p=0,002). Иных различий между группами выявлено не было. Необходимо отметить, что при появлении у больных субъективного дискомфорта в лечебной программе индивидуально использовались методы оптимизации терапевтического сотрудничества, ориентированные на пациентов и их родных.

У некоторых больных **побочные эффекты повышали эффективность лечебного процесса**. Это примечательное наблюдение касалось исключительно случаев увеличения массы тела у пациентов с ипохондрическими идеями дефицита веса, которые, однако, не до-

минировали в их состоянии, а дополняли другие психопатологические переживания ипохондрического содержания. Всего под наблюдением таких больных было трое (Клиническое наблюдение 11, см. Главу 5). Двое из них принимали клозапин и один — оланзапин. Изначально все больные принимали лекарства неохотно, под контролем родных, с недоверием относились к психиатру. В период купирующей терапии в беседах с ними врач прогнозировал повышение веса, делая это повторно несколько раз. В дальнейшем в процессе увеличения массы тела больным напоминалось о содержании прошлых бесед. Это приводило к повышению доверия пациентов к врачу, способствовало формированию у них восприятия его как высококвалифицированного специалиста и улучшало отношение к лекарствам. Больные становились более внимательными к рекомендациям, начинали сами следить за правильностью их выполнения.

Ранее неоднократно указывалось, что терапия клозапином переносится больными гораздо хуже, чем лечение другими нейролептиками. Особое внимание уделялось риску развития агранулоцитоза. Однако в последнее время такое лечение стало считаться более безопасным [American Psychiatric Association, 2004; Carpenter W. et al., 2007]. Кроме того, проведенный нами анализ данных литературы позволил предположить «завышенность» риска развития агранулоцитоза при приеме клозапина (см. Раздел 1.2). В настоящем исследовании **переносимость** и **безопасность терапии клозапином** была изучена отдельно в выборке из 552 больных различными психическими заболеваниями (см. Раздел 2.6).

Динамическое исследование клинического анализа крови показало, что в обследованной группе больных не отмечалось ни одного случая развития агранулоцитоза (табл. 4.2.2). Возможно, это было связано с особенностями изученной выборки (преобладание мужчин-европеоидов молодого возраста). При лабораторном обследовании был зарегистрирован 1 случай лейкопении (0,18%) и 1 случай тромбоцитопении (0,18%), которые не сопровождались какими-либо последствиями, значимыми для здоровья больных. Оба пациента принимали клозапин более года. Незадолго до обнаружения снижения количества лейкоцитов или тромбоцитов им дополнительно были назначены противосудорожные средства (карбамазепин или вальпроат[1]), отмененные в связи с данной лабораторной находкой. Вскоре состав крови нормализовался, несмотря на продолжающийся прием клозапина.

Анализ частоты основных побочных эффектов клозапина показал, что наиболее часто при его приеме наблюдалось развитие лекарственной седации (88,8%), которая, однако, во многих случаях (возбуждение, тревога) рассматривалась как лечебный, а не побочный эффект. У по-

[1] Использовались препараты «Финлепсин» и «Депакин».

Таблица 4.2.2

Частота побочных эффектов и осложнений, наблюдавшихся у больных, принимавших клозапин[1]

Нежелательные явления[2]	**Число наблюдений** (человек)	**%** (от общего числа больных)
Седация / сонливость	490	88,8%
Прибавка массы тела	281	50,9%
Запоры	259	46,9%
Гиперсаливация	249	45,1%
Сухость во рту	45	8,2%
Акатизия, дистония	37	6,7%
Аспирационно-гипостатическая пневмония	6	1,1%
Судорожные припадки	1	0,2%
Делирий	1	0,2%
Лейкопения	1	0,2%
Тромбоцитопения	1	0,2%
Агранулоцитоз	**0**	**0%**
Повышение уровня билирубина, АСТ, АЛТ, ГГТ	0	0%

Примечание:

1 — необходимо отметить, что в сочетании с клозапином большинство больных получали самые различные психофармакологические средства, поэтому невозможно точно установить, связаны ли описанные нежелательные эффекты непосредственно с приемом клозапина или они являются результатом комбинированной психофармакотерапии;

2 — перечень побочных эффектов представлен по частоте убывания.

ловины больных наблюдалась гиперсаливация (45,1%), запоры (46,9%) и повышение массы тела (50,9%). Примерно у каждого десятого больного отмечалась сухость во рту (8,2%) и легкая экстрапирамидная симптоматика (6,7%). Таким образом, при исследовании переносимости клозапина в большой выборке больных риск типичных побочных эффектов соответствовал их распространенности, выявленной в основной части настоящего исследования (см. табл. 3.2.1 и табл. 4.2.1).

У 6 больных (1,1%) наблюдалось развитие пневмоний. Причины и последствия этого осложнения были подробно обсуждены нами ранее.

У 1-го пациента (0,18%) отмечалось развитие генерализованного судорожного припадка. В 1 случае (0,18%) наблюдалось делириозное помрачение сознания. Развитие этих расстройств нельзя было

с уверенностью рассматривать как прямое следствие приема клозапина, поскольку оба пациента страдали органическим поражением головного мозга и принимали другие лекарственные средства. Ни у одного больного не наблюдалось изменения показателей, отражающих функцию печени.

* * *

Изучение переносимости и безопасности поддерживающей терапии атипичными нейролептиками показало, что она сопровождается развитием различных соматических, неврологических и психических побочных эффектов. В проведенном исследовании их частота соответствовала данным, представленным в литературе ранее.

Выраженность большинства побочных эффектов, развивающихся при купирующей терапии, значительно уменьшается при длительном приеме нейролептиков. У некоторых больных наблюдается их периодическая «актуализация», что является хорошим прогностическим признаком в отношении качества ремиссии. При длительной поддерживающей терапии развиваются нежелательные явления, не характерные для краткосрочного приема антипсихотических средств — повышение массы тела, сексуальные расстройства. Наиболее часто побочные эффекты наблюдаются при приеме клозапина и оланзапина, реже — при лечении кветиапином и рисперидоном.

Переносимость антипсихотической терапии в период ремиссии влияет на ее эффективность. Как будет показано в следующем разделе, это связано с нарушением терапевтического сотрудничества из-за появления у больных дискомфорта от побочных эффектов. Он может быть вызван как субъективно тягостными неприятными ощущениями, так и стигматизацией из-за изменений внешнего вида. Значение этих факторов при амбулаторном лечении значительно возрастает.

Дискомфорт от проводимой терапии зависит не только от тяжести нежелательных явлений, но и от особенностей психического состояния больных. При невысоком качестве ремиссий (параноидный или психопатоподобный типы, ипохондрическая симптоматика) субъективно тягостные побочные эффекты даже небольшой выраженности часто приводят к отказу больных от приема лекарств. Психологический дискомфорт вследствие самостигматизации имеет бóльшее значение у сохранных пациентов.

У очень ограниченного числа больных побочные эффекты повышают эффективность лечебного процесса. Это касается исключительно случаев увеличения массы тела у пациентов с ипохондрическими идеями ее дефицита. В этих случаях повышение веса при приеме атипичных нейролептиков имеет психотерапевтическое значение и способствует формированию терапевтического сотрудничества.

При изучении безопасности терапии клозапином у 552 больных из осложнений отмечались только аспирационно-гипостатические пневмонии. Случаев нарушений картины крови или иных осложнений, связанных непосредственно с приемом клозапина не наблюдалось.

4.2.2. Значение терапевтического сотрудничества и роль семьи

Одним из важнейших факторов, снижающих эффективность лечебного процесса у больных всеми формами шизофрении, было отсутствие терапевтического сотрудничества. Как уже отмечалось в Разделе 1.3, мы трактуем этот термин довольно широко. Он в наибольшей степени отражает все стороны взаимодействия больного и врача, участие больного в лечебном процессе, учитывает принцип партнерства, доверия и взаимопонимания, охватывает вовлеченность в лечебный процесс родственников больного. Однако в настоящей части исследования мы будем пользоваться более узкими границами этого понятия, включающими правильность соблюдения больными режима терапии, их согласие лечиться и некоторые другие аспекты данной проблемы.

Прежде всего, необходимо остановиться на том, что длительная оценка терапевтического сотрудничества в обследованной группе больных шизофренией позволила выделить **несколько моделей терапевтического поведения**. Они, впрочем, могли меняться у одного и того же больного в различные периоды амбулаторного наблюдения.

Часть больных была настроена на лечение. Они принимали нейролептики самостоятельно. Случайные пропуски приема лекарств существенно не влияли на их психическое состояние. Лакмусом согласия этих больных принимать медицинскую помощь были регулярные контакты с врачом, в т.ч. телефонные консультации, их высокое доверие к психиатру. Устойчивое терапевтическое сотрудничество наблюдалось собственно только в этих случаях. Исключение из этого правила составляли лишь пациенты с психопатоподобной симптоматикой, которым было свойственно нарушение режима лечения при известного рода стремлении к поддержанию контакта с психиатрической службой.

При второй модели больные лечились «на свое усмотрение», например уменьшая дозы нейролептиков или принимая их нерегулярно. Некоторые пациенты этой группы, уже принимавшие различные нейролептики в прошлом, были склонны к самолечению. Они не выполняли рекомендации врача и принимали те препараты, которые, по их мнению, были более полезны или менее вредны, выстраивая свою систему терапии.

Третий вариант терапевтического поведения характеризовался полным отказом от лечения и прекращением приема лекарств. Обеспечить продолжение амбулаторной терапии в этих случаях было довольно сложно, а зачастую невозможно. Такой стереотип терапевтического поведения коррелировал с обрывом контакта больных с врачом. Об окончании лечения обычно становилось известно от родственников post factum. Некоторые пациенты сами сообщали врачу об отказе от терапии, но лишь после произошедшего.

Наконец, у части больных при отсутствии готовности к самостоятельному правильному приему лекарств он обеспечивался благодаря контролю родных или опекающих лиц. Выделение таких пациентов было довольно важно с практической точки зрения, поскольку в этих случаях удавалось наладить четкий регулярный прием нейролептика.

Состояние больных, у которых не удалось наладить правильный прием терапии (отказ от лечения или прием нейролептиков «на свое усмотрение»), в подавляющем большинстве случаев **ухудшалось** (табл. 4.2.3). Всего таких больных было 203. Из них обострения заболевания в течение 3 лет возникли в 190 случаях (93,6%). У 9 больных (4,4%), которые стали нарушать режим терапии к концу наблюдения, обострения развились спустя 3-летний период. В целом, ухудшения при нарушении режима лечения были отмечены у 199 пациентов (98%). Во всех случаях требовалась повторная госпитализация, т.к. обеспечить правильное соблюдение приема купирующей терапии в домашних условиях было невозможно. Примечательно, что состояние 4 больных (2%), отказавшихся от лечения, оставалось стабильным в течение всего периода катамнестического наблюдения, который в ряде случаев составлял до 5 лет. У них не наблюдалось ни повторных обострений заболевания, ни нарастания тяжести хронических психопатологических расстройств. Эти случаи относились только к манифестации шизофрении, протекающей в форме приступов (Клиническое наблюдение 14, см. Главу 5).

У 64 больных в течение всего наблюдения **терапевтическое сотрудничество было устойчивым**. Из них в 60 случаях (93,75 %) **ремиссии были стойкими**, а их качество определялось индивидуальными особенностями эндогенного процесса и проводимого лечения. У 199 больных, у которых после систематического нарушения режима терапии развились повторные обострения, ремиссии также оставались стойкими до момента формирования нонкомплаенса. У 4 больных (6,25%) из 64, соблюдавших режим лечения в течение 3 лет, повторные обострения развивались, несмотря на высокий уровень терапевтического сотрудничества. Это можно было связать с недостаточной интенсивностью терапии в связи с применением невысоких доз или с «преодолением» болезнью «нейролептического барьера», т.е. возникновением обострений, несмотря на применение адекватного лечения.

Таблица 4.2.3

Число обострений и устойчивых ремиссий у больных со сформированным терапевтическим сотрудничеством и его отсутствием (человек — %)

	Число больных	Количество обострений	Количество устойчивых ремиссий
Отсутствие терапевтического сотрудничества			
Отказ от лечения	203	199 (98%)	4 (2%)
Лечение «на свое усмотрение»			
Правильный прием нейролептиков			
Правильное соблюдение режима терапии самими больными	64	4 (6,25%)	60 (93,75%)
Активный контроль родных над приемом лекарств при отсутствии у больных установки к лечению			

В процессе динамического наблюдения все больные разделялись автором на **2 группы**. В 1-ую группу (сформированное терапевтическое сотрудничество) включались пациенты, которые правильно принимали лечение сами, и больные, у которых терапевтическое сотрудничество достигалось благодаря контролю родных. Как было показано выше, обострения в этих случаях были очень редки. 2-ую группу составили пациенты, у которых терапевтическое сотрудничество сформировано не было: больные, прекратившие прием лекарств или принимавшие их «на свое усмотрение». У них обычно развивались рецидивы (табл. 4.2.3).

Динамическая оценка терапевтического сотрудничества показала, что уже через месяц после завершения купирующей терапии каждый 10-ый больной (11,2%) переставал придерживаться рекомендаций врача по продолжению лечения (табл. 4.2.4). Через 3 месяца доля таких пациентов возрастала до четверти (25,8%). Через год их было уже около половины (48,7%). К концу наблюдения в группу отсутствия терапевтического сотрудничества были отнесены 3/4 больных.

Показательно динамическое изменение количества больных с впервые выявленным отсутствием терапевтического сотрудничества от числа пациентов, у которых оно сохранялось (продолжало оцениваться[1]) (рис. 4.2.1). В течение первых 9 месяцев доля таких больных была максимальной (11,2%, 16,5%, 19,2% и 10,6% — через 1, 3, 6 и 9 месяцев). В дальнейшем их число значительно снижалось (4,2%,

[1] В случае выявления у больного стойкого отсутствия терапевтического сотрудничества его оценка прекращалась (см. раздел 2.1).

Таблица 4.2.4

Количество больных с отсутствием терапевтического сотрудничества

Период наблюдения	Больные, выявленные первично	Накопленное количество больных	Накопленный % больных (от числа включенных в исследование)
1 месяц	30	30	11,2%
3 месяца	39	69	25,8%
6 месяцев	38	107	40,1%
9 месяцев	17	124	46,4%
12 месяцев	6	130	48,7%
15 месяцев	4	134	50,2%
18 месяцев	5	139	52,1%
21 месяц	9	148	55,4%
24 месяцев	11	159	59,6%
27 месяцев	14	173	64,8%
30 месяцев	11	184	68,9%
33 месяца	11	195	73%
36 месяцев	8	203	76%

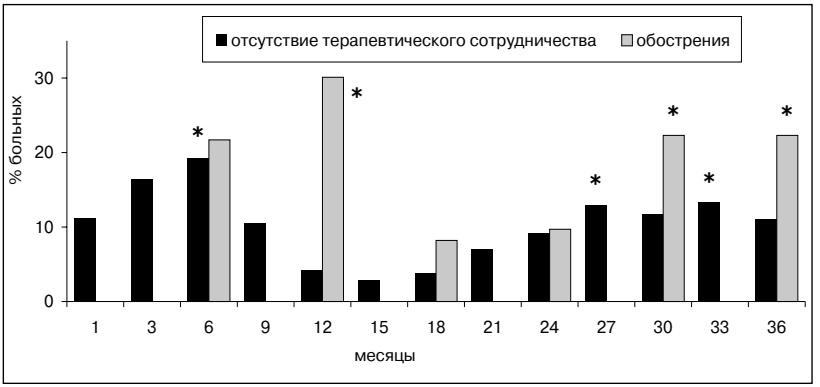
2,9%, 3,8% и 7% — через 12, 15, 18 и 21 месяц). Затем оно вновь возрастало (9,2%, 13%, 11,7%, 13,3%, 11,1% — через 24, 27, 30, 33 и 36 месяцев). Таким образом, наиболее часто случаи отсутствия терапевтического сотрудничества наблюдались в течение первых 9 месяцев и 3-го года амбулаторной терапии. Автор обозначил эти периоды как **«раннее»** и **«позднее» отсутствие терапевтического сотрудничества**.

Автор выдвинул предположение, что наличие 2 «пиков» отсутствия терапевтического сотрудничества (1—9 и 24—36 месяцы) могло быть связано с **различием механизмов**, лежащих в его основе в эти периоды. На это указывали предварительные данные, основанные на обычном клиническом наблюдении. Для проверки выдвинутой гипотезы было проведено клинико-статистическое сравнение групп больных, соблюдавших режим терапии и нарушавших его, на раннем (1—9 месяцы) и отдаленном (24–36 месяцы) этапах амбулаторного лечения (в каждый период отдельно). Сравнивались особенности психического состояния, терапии и микросоциальных факторов (роль семьи).

На **раннем этапе ремиссии** группа больных с отсутствием терапевтического сотрудничества значительно отличалась от пациентов, продолжавших правильно принимать нейролептики, по **клиническим**

Рисунок 4.2.1

Динамическая оценка долей больных с впервые выявленным отсутствием терапевтического сотрудничества (от числа пациентов, у которых оно продолжало сохраняться) **и частоты рецидивов** (от числа пациентов, продолжавших участвовать в исследовании)



Примечание

Терапевтическое сотрудничество оценивалось каждые 3 месяца, количество рецидивов каждые полгода (см. Раздел 2.7).

* — временной разрыв между «пиками» отсутствия терапевтического сотрудничества и максимальной частотой обострений объясняется тем, что состояние больных ухудшалось спустя некоторое время после систематического нарушения режима терапии. Временной «разрыв» был меньше при непрерывном течении болезни (около 1–3 месяцев) и больше при приступообразном течении (до 1 года).

особенностям заболевания (табл. 4.2.5). Состояние больных, нарушавших режим терапии, было более тяжелым. Это проявлялось большей выраженностью психопатологической симптоматики при оценке по PANSS ($p<0,05$) и различием среднего балла по пункту «критичность» PANSS ($p<0,05$). Однако при такой закономерности широкий интервал стандартного отклонения (±17,3) для среднего балла PANSS в группе нонкомплаентных больных свидетельствовал о наличии случаев нарушения режима терапии пациентами с небольшой выраженностью продуктивных расстройств. Большая тяжесть психического состояния больных, нарушавших режим терапии, также доказывалась большей частотой в этой группе неблагоприятного течения шизофрении, а именно ее параноидной формы ($p=0,0001$). Напротив, больные шизофренией, протекающей в форме приступов, чаще соблюдали режим приема нейролептиков ($p=0,03$). При вялотекущей шизофрении различий по количеству случаев отсутствия терапевтического сотрудничества выявлено не было. Однако больным психопатоподобной

формой было свойственно нарушение режима лечения (p=0,001), тогда как при неврозоподобной шизофрении пациенты более четко выполняли медицинские рекомендации (p=0,0001).

Бóльшая тяжесть психического состояния больных, нарушавших режим терапии, подтверждалась результатами сравнения структуры ремиссий. Но прежде чем перейти к представлению этих данных, необходимо сделать небольшое замечание. Как было отмечено в предыдущих разделах, для окончательного определения синдромального типа ремиссии требуется довольно длительное время, превышающее несколько месяцев амбулаторного наблюдения. Поэтому на описываемом этапе нельзя исключить предварительность квалификации состояния ряда больных. При дальнейшем наблюдении синдромальный тип ремиссий в некоторых случаях менялся[1]. В группе с отсутствием терапевтического сотрудничества было больше случаев ремиссий параноидной (p=0,0001) и психопатоподобной структуры (p=0,0005). Напротив, при более их благоприятных вариантах (апатические и астенические) больные чаще соблюдали режим лечения (p=0,0001), хотя при апатических ремиссиях (особенно при апатическом дефекте) это обычно достигалось благодаря участию родных. Больные с другими вариантами ремиссий (тимопатические, Verschrobene) также редко нарушали режим терапии (p=0,002).

В первые 9 месяцев наблюдения терапевтическое поведение больных определялось **особенностями лечения** (табл. 4.2.5). Больные, у которых проводилась терапия пролонгированными формами нейролептиков, реже отказывались от ее продолжения, чем пациенты, принимавшие лекарства per os (p=0,02). Среди больных с отсутствием терапевтического сотрудничества чаще наблюдалось развитие тех или иных побочных эффектов при проведении поддерживающей терапии (p=0,005). Переносимость предшествующей купирующей терапии практически не влияла на соблюдение больными режима поддерживающего лечения. Пациенты, нарушавшие режим терапии, и больные, выполнявшие его, одинаково часто принимали атипичные или типичные нейролептики. Это было связано с их сопоставимой переносимостью. Несмотря на то что при лечении атипичными нейролептиками затор-

[1] Необходимо подчеркнуть возможность изменчивости различных изучаемых факторов в процессе длительного наблюдения. Могла меняться тяжесть состояния больного и его синдромологическая квалификация. Изменения могли касаться проводимой терапии. Например, вместо перорального нейролептика назначался его пролонгированный аналог, или наоборот. Могла меняться активность вовлеченности родственников в процесс лечения или семейное положение больного. Поэтому при анализе взаимосвязи терапевтического поведения с различными факторами автор ориентировался не на исходные данные (начало поддерживающей терапии), а на характеристику этих факторов на момент очередной оценки терапевтического поведения.

моженность и неврологические расстройства развивались реже, чем при приеме традиционных средств, терапевтическое сотрудничество у таких больных нарушалось из-за сонливости, повышения массы тела, слюнотечения и других нежелательных явлений.

На раннем этапе ремиссии терапевтическое поведение зависело от микросоциальных, особенно **семейных факторов** (табл. 4.2.5). Большинство одиноких больных нарушали режим лечения (p=0,005). Важную роль играло не только семейное положение, но и участие родных в лечебном процессе. При их активном контроле над соблюдением больными режима терапии терапевтическое сотрудничество нарушалось редко (p=0,0000). Напротив, у больных, чьи родные устранялись от процесса лечения, отмечалась высокая частота нонкомплаенса (p=0,005). Эти больные были сродни одиноким, о чем свидетельствовала схожесть статистически значимых различий. Риск нонкомплаенса возрастал в еще большей степени, если родственники активно мешали лечению (отрицали факт психического заболевания у больного, негативно относились к назначенной терапии, считая ее «вредной» или неадекватной) (p=0,0000).

При сравнении групп пациентов с высоким качеством и отсутствием терапевтического сотрудничества на **поздних сроках ремиссии** (24–36 месяцы наблюдения) выявленные различия были довольно примечательными (табл. 4.2.6). В целом группы были сопоставимы по **тяжести психического состояния**. Однако при устойчивом терапевтическом сотрудничестве больные были менее критичны к перенесенному в прошлом психозу и своему настоящему состоянию ($p<0,05$)**!** В группе с нарушенным терапевтическим сотрудничеством было больше больных с шизофренией, протекающей в форме приступов (p=0,0005), и меньше пациентов с ее вялым течением (p=0,0000). Значимых различий при сравнении доли больных параноидной шизофренией выявлено не было. Клинико-статистическое сравнение показало, что у больных с астеническим типом ремиссий качество терапевтического сотрудничества было гораздо лучше (p=0,036). Различий по частоте апатического, параноидного и других вариантов ремиссий не отмечалось. Таким образом, группа «отсутствия терапевтического сотрудничества» состояла из менее тяжелого контингента больных, чем группа с правильным соблюдением режима терапии. Это объяснялось тем, что в состоянии многих больных, согласных на этом этапе продолжать лечение, присутствовали признаки неврозоподобной симптоматики: повышенная утомляемость, неглубокие аффективные колебания, тревога, деперсонализация и т.п. Эти расстройства были субъективно тягостны и определяли наличие сознания болезни (даже при отсутствии критики к симптоматике более высоких регистров). Такие больные стремились к облегчению состояния и продолжали лечение. Наиболее показательны примеры больных вялотекущей шизофренией

и пациентов с астеническим типом ремиссий. Напротив, более высокое качество ремиссий, особенно при шизофрении с приступообразным течением, определяло отсутствие у них тягостного переживания своего настоящего состояния и сознания его болезненности (даже при наличии критики к перенесенному в прошлом психозу). Отзвучание приступа заболевания задолго до этого периода способствовало возникновению мыслей о выздоровлении и возможности самостоятельного досрочного отказа от лечения. Часто этому способствовало снижение на этом этапе врачом дозы нейролептика, уменьшение кратности его приема или ознакомление больных с существующими стандартами длительности поддерживающей терапии (рекомендованная длительность лечения при ремиссиях высокого качества — 3–5 лет) (Клиническое наблюдение 6, см. Главу 5). Правильное выполнение медицинских рекомендаций больными с апатическим типом ремиссий (снижение волевых побуждений и эмоциональная нивелировка) достигалось благодаря активному участию в процессе лечения их родных, а не за счет стремления самих пациентов принимать лекарства (см. ниже).

Значимых различий по **особенностям** нейролептической **терапии** между группами выявлено не было (табл. 4.2.6). Статистическое сравнение долей больных, принимавших атипичные или типичные нейролептики, было нецелесообразно из-за скромного количества последних (4 случая). Доли больных, принимавших нейролептики per os или их пролонгированные формы, были сопоставимы. В обеих группах одинаково часто наблюдались побочные эффекты. Важно, что в это время общая переносимость терапии значительно улучшалась из-за ее предшествующей коррекции и выбывания на более ранних этапах исследования пациентов с выраженной непереносимостью. Если в течение первых 9 месяцев наблюдения побочные эффекты отмечались у 56,2% больных, то через 36 месяцев — у 34,5%.

На отдаленном этапе ремиссии важную роль в формировании терапевтического сотрудничества играло **участие родственников** в процессе лечения (табл. 4.2.6). Среди нонкомплаентных больных было значительно больше случаев нежелания родных контролировать лечение ($p=0,0002$). Напротив, если родные контролировали прием лекарств, терапевтическое сотрудничество нарушалось реже ($p=0,0005$).

На этом этапе значительно возрастало число родственников, отстранившихся от процесса лечения. Через 9 месяцев их было 25,1%. К концу третьего года их доля составила 50,4%. Напротив, снижалось число родных активно участвующих в процессе лечения (53,9% vs 46,2%). В данном случае можно было говорить о **факторе «выгорания»**, «усталости» родных (Клиническое наблюдение 3, см. Главу 5). Они становились все более отстраненными от

лечебного процесса, снижалась их заинтересованность в успехе лечения, ослаблялся контроль за состоянием больного и приемом им лекарств. Фактически такая картина соответствовала синдрому эмоционального выгорания.

Все пациенты, чьи родственники противодействовали терапии, были исключены из исследования ранее, поэтому статистическое сравнение в этом случае не проводилось. Доля одиноких больных была настолько мала, что статистическое сравнение было нерациональным.

На всех сроках ремиссии **значение клинических, терапевтических и микросоциальных факторов** было **взаимосвязано**. Они могли усиливать или ослаблять действие друг друга. Например, у больных с преобладанием негативной симптоматики по типу «простого дефицита» слабость волевых и эмоциональных побуждений сполна компенсировалась активным вовлечением в терапевтическую программу родных, что позволяло добиться правильного выполнения медицинских рекомендаций. Напротив, участие родных в лечебном процессе у больных с выраженными продуктивными расстройствами и нарушениями мышления в меньшей степени влияло на успешность лечения. При высоком качестве ремиссий плохая переносимость нейролептиков часто нивелировалась критичным отношением больных к своему состоянию или сознанием его болезненности, пониманием необходимости продолжения лечения. Однако и в этих случаях субъективная тягостность нежелательных явлений могла приводить к разрушению терапевтического сотрудничества. При ремиссиях низкого качества даже незначительные побочные эффекты, развивающиеся при поддерживающем лечении или перенесенные во время предшествующей купирующей терапии, усиливали нежелание больных принимать нейролептики. Побочные эффекты, не доставляющие субъективного дискомфорта, но меняющие внешность (например, повышение массы тела), обычно безразлично воспринимались пациентами с выраженными изменениями личности, но часто вызывали страдание и протест против лечения у относительно сохранных больных. При выраженной психопатологической симптоматике хорошая переносимость терапии практически не влияла на формирование терапевтического сотрудничества. Плохая переносимость терапии могла вызвать негативное отношение к ней родных больного и их противодействие продолжению медицинского вмешательства при первоначальной поддержке ими лечебного процесса. Таким образом, для индивидуального прогнозирования терапевтического поведения каждого больного необходима комплексная оценка всей совокупности факторов и определение наиболее значимых из них с обязательным учетом их взаимодействия.

Иллюстрация данных, представленных выше, приведена в Клинических наблюдениях 1, 3, 5, 6, 9, 10, 11, 13 и 14 (см. Главу 5).

Таблица 4.2.5

Сравнение групп больных со сформированным терапевтическим сотрудничеством и его отсутствием (1–9 месяцы наблюдения)

Группы / Признак	Отсутствие терапевтического сотрудничества	Сформированное терапевтическое сотрудничество	Статистический метод и значимость[1]
Клинические характеристики:			
Возраст (лет)	36,9±2,3	29,5±2,5	**95% ДИ, p<0,05**
PANSS (балл)	75,6±3,2	63,2±3,0	**95% ДИ, p<0,05**
Критика (балл)	4,3±0,3	3,2±0,2	**95% ДИ, p<0,05**
Параноидная форма[2]	60 (48,4%)[3]	37 (25,9%)[4]	**хи2=14,55, p=0,0001**
Течение в виде приступов	31 (25%)	54 (37,8%)	**хи2=4,98, p=0,03**
Вялое течение, в т.ч:	33 (26,6%)	52 (36,3%)	хи2=2,91, p=0,09
— психопатоподобная	17 (13,7%)	4 (2,8%)	**метод Фишера, p=0,001**
— неврозоподобная	16 (12,9%)	48 (33,5%)	**хи2=15,56, p=0,0001**
Ремиссии с преобладанием «дефицитарности»[5]	32 (25,8%)	71 (49,6%)	**хи2=15,93, p=0,0001**
Параноидные ремиссии	61 (49,2%)	38 (26,6%)	**хи2=14,57, p=0,0001**
Психопатоподобные ремиссии	24 (19,4%)	7 (4,9%)	**хи2 (с поправкой Йетса)=12,16, p =0,0005**
Другие формы ремиссий	7 (5,6%)	27 (18,9%)	**хи2 (с поправкой Йетса)=9,31, p =0,002**
Особенности терапии:			
Прием атипичных нейролептиков	106 (85,5%)	131 (91,6%)	хи2=2,5, p=0,1
Терапия депо-нейролептиками	5 (4%)	17 (11,9%)	**метод Фишера, p=0,02**

Окончание таблицы 4.2.5

Группы / Признак	Отсутствие терапевтического сотрудничества	Сформированное терапевтическое сотрудничество	Статистический метод и значимость[1]
Наличие побочных эффектов терапии	81 (65,3%)	69 (48,3%)	**хи2=7,86, p=0,005**
Наличие побочных эффектов в период купирующей терапии	105 (84,7%)	116 (81,1%)	хи2=0,59, p=0,4
Микросоциальные факторы:			
Одинокие больные	24 (19,3%)	11 (7,7%)	**хи2=7,93, p=0,005**
Контроль родных за соблюдением лечения	39 (31,5%)	105 (73,4%)	**хи2=47,1, p=0,0000**
Противодействие семьи проводимой терапии	20 (16,1%)	1 (0,7%)	**метод Фишера, p=0,0000**
Отстраненность семьи от процесса лечения	41 (33,1%)	26 (18,2%)	**хи2=7,83, p=0,005**

Примечание

1 — в этом столбце полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

2 — при сравнении качественных признаков приведен показатель «человек (%)».

3 — в этом столбце приведен % от общего числа больных с отсутствием терапевтического сотрудничества.

4 — в этом столбце приведен % от общего числа больных со сформированным терапевтическим сотрудничеством.

5 — поскольку стандартизированных инструментов, позволяющих дифференцировать типы ремиссий, не разработано, проведено статистическое сравнение клинико-описательных характеристик.

Таблица 4.2.6

Сравнение групп больных со сформированным терапевтическим сотрудничеством и его отсутствием (24–36 месяцы наблюдения)

Группы / Признак	Отсутствие терапевтического сотрудничества	Сформированное терапевтическое сотрудничество	Статистический метод и значимость[1]
Клинические характеристики:			
Возраст (лет)	32,1±2,0	34,5±1,9	95% ДИ, p<0,05
PANSS (балл)	53,9±3,1	58,1±2,9	95% ДИ, p<0,05
Критика (балл)	2,7±0,3	3,5±0,2	**95% ДИ, p<0,05**
Параноидная форма[2]	16 (29,1)[3]	10 (15,6%)[4]	хи2=3,14, p=0,08
Течение в виде приступов	30 (54,5%)	15 (23,5%)	**хи2=12,17, p=0,0005**
Вялое течение	9 (16,4%)	39 (60,9%)	**хи2 (с поправкой Йетса)=22,6, p=0,0000**
Апатические ремиссии[5]	26 (47,3%)	28 (43,8%)	хи2=0,15, p=0,7
Астенические ремиссии	8 (14,5%)	21 (32,8%)	**хи2 (с поправкой Йетса)=4,41, p=0,036**
Параноидные ремиссии	15 (27,3%)	8 (12,5%)	хи2 (с поправкой Йетса)=3,25, p=0,07
Другие формы ремиссий	6 (10,9%)	7 (10,9%)	хи2 (с поправкой Йетса)=0,08, p =0,8
Особенности терапии:			
Прием атипичных нейролептиков	53 (96,4%)	62 (96,9%)	сравнение не проводилось
Терапия депо-нейролептиками	7 (12,7%)	11 (17,2%)	хи2 (с поправкой Йетса)=0,18, p=0,7
Наличие побочных эффектов терапии	23 (41,8%)	18 (28,1%)	хи2=2,46, p=0,1

Окончание таблицы 4.2.6

Группы / Признак	Отсутствие терапевтического сотрудничества	Сформированное терапевтическое сотрудничество	Статистический метод и значимость[1]
Микросоциальные факторы:			
Одинокие больные	1 (1,8%)	3 (4,7%)	сравнение не проводилось
Контроль родных за соблюдением лечения	16 (29,1%)	39 (60,9%)	**хи2=12,07, p=0,0005**
Противодействие семьи проводимой терапии	нет наблюдений на этих сроках лечения		
Отстраненность семьи от процесса лечения	38 (69,1%)	22 (34,4%)	**хи2=14,26, p=0,0002**

Примечание

1 — в этом столбце полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

2 — при сравнении качественных признаков приведен показатель «человек (%)».

3 — в этом столбце приведен % от общего числа больных с отсутствием терапевтического сотрудничества.

4 — в этом столбце приведен % от общего числа больных со сформированным терапевтическим сотрудничеством.

5 — поскольку стандартизированных инструментов, позволяющих дифференцировать типы ремиссий, не разработано, проведено статистическое сравнение клинико-описательных характеристик.

* * *

В представленной части исследования показано, что большинство больных шизофренией не соблюдают режим амбулаторной терапии. Отсутствие терапевтического сотрудничества может проявляться как полным отказом пациентов от продолжения лечения, так и самостоятельным изменением его схемы. В обоих случаях нарушение медицинских рекомендаций коррелирует с высоким риском обострения эндогенного процесса. Отсутствие терапевтического сотрудничества наиболее распространено в первые месяцы после выписки больных из стационара и на отдаленных этапах амбулаторной терапии. В первом случае правильнее говорить, что оно не было сформировано изначально у больных с более тяжелыми формами заболевания. Во втором случае терапевтическое сотрудничество «разрушается» в процессе лечения.

Терапевтическое поведение больных связано с психическим состоянием, особенностями терапии и микросоциальными факторам. Их роль на ранних и отдаленных этапах ремиссии значительно различается.

На ранних этапах режим терапии чаще нарушают больные с выраженной психопатологической симптоматикой и отсутствием критики. Эту группу составляют пациенты, у которых купирующая терапия не приводит к значительному улучшению состояния (терапевтические ремиссии низкого качества, безремиссионное течение болезни). На отдаленных этапах ремиссии терапевтическое сотрудничество «разрушается» у больных с незначительной выраженностью психопатологической симптоматики (высокое качество ремиссий, главным образом, при приступообразном течении шизофрении). В этих случаях «давность» перенесенного психоза, отсутствие субъективно тягостных переживаний, хорошая социальная адаптация формируют у больных представление о выздоровлении и отсутствии необходимости продолжения лечения. У пациентов с более выраженной психопатологической симптоматикой (наличие в структуре синдрома процессуальных расстройств пограничного круга) нарушение режима терапии наблюдается значительно реже, что связано с сознанием болезненности своего состояния.

К «терапевтическим» факторам риска на раннем этапе ремиссии относится индивидуальная непереносимость поддерживающей (но не предшествующей купирующей**!**) терапии. Сопоставимость частоты нонкомплаенса при терапии типичными и атипичными нейролептиками свидетельствует, что выбор препарата той или иной группы не означает достижения терапевтического сотрудничества, как это предполагалось ранее некоторыми авторами. Формированию комплаенса способствует назначение пролонгированных форм антипсихотических средств. Такая терапия позволяет лучше контролировать лечение

у некоторых больных. На отдаленных этапах ремиссии значение терапевтических факторов ослабевает. Это связано с тем, что часть больных с непереносимостью нейролептиков отказываются от терапии в более ранний период, у другой части пациентов она корригируется и ее переносимость улучшается. Применение депо-нейролептиков в большинстве случаев не позволяет оптимизировать терапевтическое сотрудничество, что доказывается сопоставимым количеством комплаентных и нонкомплаентных больных, принимающих нейролептики пролонгированного действия. В это время многие больные отказываются от лечения относительно осознанно (ремиссии высокого качества) из-за убежденности в выздоровлении и одновременно обрывают контакт с врачом, поэтому назначение депо-нейролептиков оказывается неэффективным.

Микросоциальные факторы влияют на формирование терапевтического сотрудничества в течение всего периода амбулаторной терапии. На ранних этапах терапии ее режим чаще нарушают одинокие больные и пациенты, чьи родственники отрицают или недооценивают факт душевного заболевания, негативно относятся к лечению и противодействуют ему или отстраняются от участия в лечебном процессе. На отдаленных этапах ремиссии нонкомплаенс формируется у больных, родные которых отстранены от участия в лечебной программе. При участии родственников в процессе лечения на всех этапах амбулаторной терапии удается достичь более правильного соблюдения режима терапии. С течением времени контроль родных над соблюдением лечения ослабевает. На всех сроках ремиссии значение клинических, терапевтических и микросоциальных факторов взаимосвязано. Значение одних факторов может нивелироваться за счет других.

ГЛАВА 6

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ, ИМЕЮЩИХ НАИБОЛЬШУЮ ПРАКТИЧЕСКУЮ И ТЕОРЕТИЧЕСКУЮ ЗНАЧИМОСТЬ

Проведенное исследование показало различие эффективности купирующей и длительной амбулаторной терапии шизофрении различными атипичными нейролептиками. Эти различия определяются многими факторами: клиническими особенностями заболевания и психического состояния больных, безопасностью и переносимостью лечения, качеством терапевтического сотрудничества, заинтересованностью в успехе лечения и активностью участия в нем родственников больных. Эффективность **купирующей терапии**, проводимой обычно в стационаре, определяется, главным образом, клиническими особенностями патологического процесса, безопасностью и переносимостью лечения. Значение других факторов в этот период незначительно, поскольку больные не могут самостоятельно контролировать режим приема лекарств, а родственники имеют лишь ограниченную возможность вмешиваться в процесс лечения. При проведении **длительной амбулаторной терапии** роль этих факторов значительно возрастает. Эффективность лечения зависит уже не только от способности нейролептиков ослаблять симптомы болезни или вызывать развитие побочных эффектов и осложнений, но и от качества терапевтического сотрудничества и от того, в какой степени родственники больных поддерживают позицию врача. В связи с этим правомерно **разграничение понятий «эффективность нейролептика»**, которая определяется его способностью ослаблять проявления болезни (мощность и спектр антипсихотического действия), и **«эффективность терапии (лечебного процесса)»**, которая зависит от целого комплекса факторов.

6.1. Эффективность атипичных нейролептиков

6.1.1. Сравнение мощности общего антипсихотического эффекта и спектров психотропной активности

Полученные нами данные указывают на значительное различие выраженности общего антипсихотического эффекта (инцизивного действия) и спектров психотропной активности клозапина, рисперидона, оланзапина и кветиапина (высокопотентных типичных нейролептиков — при параноидной шизофрении). Это доказывается данными сравнения эффективности этих средств при купирующей терапии у больных со сходными клиническими картинами болезни (непрерывная параноидная шизофрения; шизофрения, протекающая в форме приступов; вялотекущая шизофрения) и сравнения эффективности каждого из нейролептиков при ее разных формах.

При непрерывной параноидной шизофрении и шизофрении, протекающей в форме приступов, эффективность купирующей терапии (ослабление симптомов, скорость наступления терапевтического эффекта, число больных со значительным улучшением состояния) убывает в ряду: клозапин — (типичные нейролептики) — рисперидон и оланзапин — кветиапин; при вялотекущей шизофрении в ряду: клозапин — кветиапин — оланзапин — рисперидон. Таким образом, эффективность атипичных нейролептиков у больных со сходными клиническими картинами болезни значительно различается.

Одновременно различается эффективность каждого из атипичных нейролептиков при разных формах шизофрении. Эффективность рисперидона, оланзапина и особенно кветиапина наиболее высока при вяло протекающих вариантах эндогенного процесса, при которых состояние больных определяется психопатологической симптоматикой невротического регистра. При ее большей тяжести, переходе на психотический уровень эффективность лечения резко снижается. В этом случае значительное улучшение состояния наблюдается обычно лишь на начальных этапах острых психозов (бредовое настроение и восприятие в виде тревоги, деперсонализации, дереализации), при стертых приступах на этапе «выгорания» эндогенного процесса при длительном его течении, при паранойяльном синдроме. При вялотекущей шизофрении атипичные нейролептики нового поколения, и особенно кветиапин, эффективны в дозах значительно ниже тех, которые применяются при других формах болезни.

Проведенное исследование показало, что эффективность различных антипсихотических средств зависит от особенностей структуры синдромов, определяющих состояние больных (табл. 6.1). Терапия клозапином и высокопотентными типичными нейролептиками эффективна при различных симптомокомплексах психотического и не-

Таблица 6.1

Сравнение специфического антипсихотического эффекта (специфичности действия) атипичных нейролептиков

	Клозапин	Рисперидон	Оланзапин	Кветиапин
Невротический уровень расстройств:				
Аффективно окрашенные обсессии и фобии	++	+	++	++
Обсессии и фобии, лишенные эмоциональной окраски	++ / +	+ / –	+	+
Двигательные ритуалы, близкие к кататоническим стереотипиям	?	?	+	?
Тревога	+++	+	+++	+++
Деперсонализация	++	+	++	++
Субдепрессия	++	+ / –	+	++
Психопатоподобное поведение	++ / +	+ / –	+	+
Психопатоподобное возбуждение	+++	–	++ / +	++ / +
Психотический уровень расстройств:				
Деперсонализация, дереализация, тревога при бредовом настроении и восприятии	+++	++	++	+
Подострые психозы (приступы) при длительном течении болезни	+++	++	++	+ / –
Острые параноиды и парафрении	+++	++ / +	++ / +	–
Паранойяльный синдром	++	+	+	–
Синдром психического автоматизма	++	+ / –	+ / –	–
Парафренный синдром	+	+ / –	+ / –	–
Вторичная кататония	+	–	?	–
Психотическое возбуждение	++	–	+	+ / –
Расстройства, характерные для невротического и психотического регистров:				
Нарушение стройности мышления	++ / +	–	+ / –	–

Примечание
Символом «?» обозначено отсутствие данных.

вротического регистров. Спектр действия рисперидона, оланзапина и кветиапина более узок и ограничивается, главным образом, психопатологической симптоматикой невротического уровня. Полученные данные свидетельствуют о различии «специфичности» действия перечисленных антипсихотических средств в отношении различных симптомокомплексов и правомерности постановки вопроса о психопатологических симптомах-мишенях.

На основании вышеизложенного можно сделать заключение, что **эффективность атипичных нейролептиков зависит от тяжести состояния больного** и определяется темпом прогредиентности болезни, фазой ее активности, тяжестью (регистром) психопатологических расстройств и их спектром.

Полученные данные не совпадают с распространенной в настоящее время точкой зрения о равной эффективности всех нейролептиков (в эквивалентных дозах) и отсутствии специфичности их действия, т.е. о равенстве общего и специфического антипсихотического эффектов различных средств [Попов Ю.В. и соавт., 1997; Gelder M. et al., 1997; Shader R., 1998; Janicak P.G. et al., 1999; Baldessarini R.J. et al., 2006; Carpenter W.T. et al., 2007]. Однако они соответствуют традиционным представлениям о различии профиля психотропной активности нейролептиков [Снежневский А.В., 1961; Авруцкий Г.Я. и соавт., 1974, 1988; Пантелеева Г.П., 1999; Мосолов С.Н., 1996, 2004 Delay J. et al., 1961]. Результаты настоящего исследования свидетельствуют, что для атипичных нейролептиков характерны те же особенности действия, которые были описаны в отечественной и французской психиатрии для традиционных антипсихотических средств. Придерживаясь этой позиции, наиболее правильным представляется отнесение клозапина к группе высокопотентных нейролептиков, рисперидона и оланзапина — к средствам средней мощности, а кветиапина — к нейролептикам малой мощности. В соответствии с классификацией нейролептиков, предложенной Смулевичем А.Б. (1987), клозапин можно отнести к нейролептикам широкого спектра действия, которые эффективны при широком круге психопатологических расстройств. Рисперидон, оланзапин и особенно кветиапин можно считать нейролептиками узкого спектра, эффективность которых ограничена симптоматикой невротического и субпсихотического регистров.

Мощный антипсихотический эффект клозапина сочетается с выраженным седативным действием. Такое сочетание для антипсихотических средств довольно уникально. Хорошо известно, что типичные высокопотентные нейролептики (галоперидол, трифлуоперазин, флуфеназин, тиопроперазин) обладают слабым седативным действием. Напротив, выраженный седативный эффект типичен для низкопотентных традиционных средств (хлорпромазин, левомепромазин, хлорпротиксен). Вариабельность силы седативного действия атипичных

нейролептиков нового поколения (рисперидон, оланзапин и кветиапин) в сочетании с их умеренным антипсихотическим эффектом не является выдающейся. Среди среднепотентных и низкопотентных традиционных нейролептиков уже давно известны средства как с активирующим (алимемазин, перфеназин), так и с седативным эффектом (тиоридазин, перициазин).

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что высокая эффективность клозапина проявляется быстрым наступлением терапевтического эффекта. Например, при шизофрении, протекающей приступообразно, количество больных со сформированной критикой при приеме клозапина, рисперидона и оланзапина составило: через 6 недель — 73,7%, 32,4% и 34,3%, через 8 недель — 94,7%, 54,1% и 62,9%, через 10 недель — 100%, 75,7%, 82,9%. Таким образом, примерно у $^3/_4$ больных, принимающих клозапин, психоз обходится в течение 6 недель (42 дня), а у остальных — через 10 недель (70 дней). Это означает, что терапия клозапином значительно сокращает длительность стационарного лечения больных шизофренией, которое, по данным сотрудников НИИ психиатрии им. П.Б.Ганнушкина, в среднем составляет 114,2 койко-дня [Гурович И.Я. и соавт., 2007]. Наши данные о высокой эффективности клозапина при лечении острых психозов соответствуют точке зрения Нуллера Ю.Л. и соавт. (1988), которые указывали на незаменимость этого нейролептика при лечении острых приступов шизофрении.

Полученные нами данные не соответствуют результатам ряда исследований, свидетельствующих об очень высокой и безусловной эффективности рисперидона, оланзапина и кветиапина при лечении всех форм шизофрении [Четверных И.И. и соавт., 2002; Кинкулькина М.А., 2003, 2004; Маляров С.А. и соавт., 2006; Меркель В.А. и соавт., 2007; Янушко М.Г., 2008; Cesková E. et al., 1993; Arvanitis L.A. et al., 1997; Malla A. et al., 2001; Hunter R.H. et al., 2003; Schulz S.C. et al., 2003; Duggan L. et al., 2005; Lindenmayer J.P. et al., 2007]. Это еще раз доказывает правомерность мнения, высказанного в последние годы, о «предварительности» этих данных [Аведисова А.С. 2004; Мазаева Н.А., 2006; Снедков Е.В., 2006; Цукарзи Э.Э., 2006; Цыганков Б.Д. и соавт., 2006; Healey D., 2001; Lawrie S. et al., 2002; Als-Nielsen B. et al., 2003; Davis J.M. et al., 2003; Ahmer S. et al., 2005; Heres S. et al., 2006; Lewis S. et al., 2008; Turner E.H. et al., 2008][1]. Среди прочих особо следует отметить результаты исследования сотрудников кафедры психиатрии Челябинской государственной медицинской академии [Шадрина И.В. и соавт., 2008]. Их данные свидетельствуют, что по эффективности в отношении продуктивной симптоматики атипичные нейролептики нового поколения (рисперидон, кветиапин, арипипразол) значительно

[1] Подробное обоснование этой точки зрения приведен в Разделе 1.1.

уступают традицинным антипсихотическим средствам (галоперидол). В этой связи для лечения острых психозов, особенно манифестных, авторы рекомендуют использовать типичные нейролептики.

Неоднократно отмечалось, что больные шизофренией легко подвержены воздействию психогений, особенно при небольшой тяжести дефекта и «мягкости» продуктивной симптоматики [Лукомский И.И., 1954; Шпак В.М., 1956; Мелехов Д.Е., 1963; Смулевич А.Б. и соавт., 1978; Колесина Н.Ю., 1983; Смулевич А.Б., 1987; Лукьянова Т.Ф., 1998; Ильина Н.А., 2006; Шмилович А.А., 2009; Teague G., 1989; Norman R. et al., 1993; Rabkin J., 1993; Simpson M., 2001]. Однако ранее основное внимание было сосредоточено на изучении их роли в провокации обострений болезни, а не на значении для состояния больного в постприступный период. Последнее обсуждалось лишь немногими авторами [Зеневич Г.В., 1964, Каримов А.У., 2008]. Эффективность нейролептиков, в т.ч. атипичных, в отношении этих расстройств до сих пор не была определена. Некоторые авторы оценивали лишь симптоматическую эффективность некоторых антидепрессантов и транквилизаторов при лечении психогенно спровоцированных тревожно-фобических расстройств у больных шизофренией (флувоксамин, диазепам, мебикар) [Каримов А.У., 2008]. Проведенное нами исследование убедительно показало различие эффективности атипичных нейролептиков при лечении «эндореактивной» симптоматики, определяющей состояние больных вскоре после отзвучания острых проявлений психоза и их выписки из стационара, в период адаптации «выздоравливающего»[1] больного, состояние которого еще крайне неустойчиво, к условиям повседневной жизни и стигматизирующим факторам[2].

6.1.2. Влияние лечения на течение эндогенного процесса

Полученные данные о различии эффективности длительной терапии шизофрении атипичными нейролептиками вносят новое понимание в вопрос лекарственного патоморфоза течения эндогенного процесса.

Неоднократно отмечалось, что нейролептическая терапия сдерживает прогрессирование заболевания. Более интересны данные о смене стереотипа течения шизофрении. Например, высказывалось мнение, что терапия традиционными средствами способствует переходу течения болезни из непрерывного в приступообразное

---

[1] Термин «выздоравливающий» применяется условно.

[2] Интересно мнение, высказанное недавно Михайловой И.И. (2005), что самостигматизация является неотъемлемой частью адаптационного процесса психически больных.

[Жислин С.Г., 1962; Смулевич А.Б., 1999; Мосолов С.Н., 2001]. Понятно, что подобные изменения возникают только вследствие приема нейролептической терапии и сохраняются лишь на период лечения (лекарственный патоморфоз стереотипа развития болезни). Однако это не умаляет значения приведенного наблюдения, поскольку достижение длительных ремиссий, пусть ценой непрерывного приема нейролептиков, является большим прогрессом в области лечения психических расстройств. До сих пор данные о влиянии атипичных нейролептиков на течение шизофрении отсутствовали.

Проведенное исследование показало, что атипичные нейролептики различаются по способности воздействовать на **течение шизофрении**. Это еще раз подтверждает различие силы их инцизивного действия. Все нейролептики ослабляют тяжесть психопатологических расстройств, но наиболее выдающийся эффект наблюдается при применении клозапина. Длительная терапия клозапином способствует формированию ремиссий наиболее высокого качества. При манифестации шизофрении возможно «возвращение» больного в доболезненное (допсихотическое) состояние. При небольшой длительности непрерывных форм лечение клозапином переводит их в условно приступообразные. При применении других атипичных нейролептиков результаты не столь впечатляющие. Терапия приводит к ослаблению симптомов болезни, но отнюдь не в той степени, как это происходит при лечении клозапином. Относительно невысокое качество ремиссий с сохранением психопатологических расстройств, их «стертостью» и недостаточной критикой приводит к высокой частоте повторных обострений, в т.ч. из-за отсутствия терапевтического сотрудничества, дальнейшему прогрессированию болезни. Таким образом, можно утверждать, что применение атипичных нейролептиков нового поколения «приглушает» процесс развития заболевания, но не останавливает его. В этом смысле интересны данные Müller M. et al. (1967) и некоторых других авторов, которые считали, что «успокаивающее действие и исчезновение параноидной симптоматики» при терапии нейролептиками «часто оказывается не подлинным терапевтическим эффектом, а лишь химически заглушенным продолжением или даже дальнейшим развитием патологического процесса». Напротив, данные, полученные в проведенном исследовании, свидетельствуют, что терапия клозапином настолько эффективна, что у многих больных происходит полная остановка развития заболевания. Это наблюдение может являться одним из обоснований необходимости назначения клозапина уже на ранних этапах шизофрении широкому кругу больных.

Отдельного обсуждения заслуживают полученные в настоящем исследовании данные **о динамике состояния** больных **в период ремиссии**. После завершения купирующей терапии (отзвуча-

ние наиболее острых проявлений психоза в рамках обострений или острых приступов шизофрении) длительный прием поддерживающей терапии приводит к дальнейшему медленному улучшению состояния больных. Такая динамика наблюдается при различных формах шизофрении, но особенно при ее приступообразном течении. Она проявляется ослаблением «остаточных» продуктивных и негативных расстройств, а также психогенной симптоматики периода адаптации. Максимальное улучшение состояния происходит спустя полгода-год (и даже позже) после купирования обострения. Это свидетельствует, что консолидация ремиссии, окончательное формирование ее структуры (т.е. структуры дефекта!), максимальное восстановление социальной адаптации происходит не в момент завершения лечения острого состояния, а лишь спустя длительное время при условии проведения непрерывной нейролептической терапии. Необходимо отметить первоначально возникшую трудность разграничения в настоящем исследовании психопатологических расстройств, определяющих состояние больных после завершения купирующей терапии, и определения их синдромологической принадлежности. Однако тщательное изучение психического состояния клиническим методом позволяет утверждать, что в большинстве случаев наблюдалось переплетение остаточной продуктивной симптоматики и вторичных негативных расстройств, являющихся следствием перенесенного психоза. Описанные симптомы патогенетически связаны между собой и с острым периодом болезни, о чем свидетельствовало их гармоничное ослабление и корреляция уменьшения их тяжести с углублением осознания болезненности перенесенных переживаний.

Представленное выше наблюдение способствует более глубокому пониманию **закономерностей взаимосвязи различных психопатологических симптомов** в течении шизофрении. Хорошо известна противоречивость взглядов на этиологию негативных расстройств в клинической картине шизофрении. Общепринятым является их деление на первичные и вторичные негативные симптомы [Смулевич А.Б., 1961; Вовин Р.Я., и соавт., 1991; Логвинович Г.В. и соавт., 1992; Мосолов С.Н., 2001; Лукьянова Т.В., 2004; Carpenter W. et al., 1985; Möller H.-J., 1993; Schooler N.R., 1994]. Считается, что первичные расстройства являются проявлением истинного дефекта, который формируется в результате болезненного процесса. Клинически сходные с ними вторичные негативные симптомы развиваются вследствие различных причин — продуктивной симптоматики (отстраненность от окружающего вследствие погруженности в свои переживания, постпсихотическая депрессия), побочных эффектов (снижение активности вследствие общего затормаживающего действия и гипокинезии, ней-

ролептическая депрессия, психофармакотоксическая энцефалопатия[1]), внешней и самостигматизации (уединение больного для ослабления воздействия психотравмирующих факторов), госпитализма. Вторичные негативные расстройства обычно обратимы. Поскольку оба варианта негативной симптоматики клинически довольно схожи, до сих пор ведутся споры о способах их разграничения [Мосолов С.Н., 2001]. Полученные нами данные о феноменологической связи психопатологической симптоматики раннего периода ремиссии с острым приступом болезни позволяют утверждать, что выраженность первичного дефекта может оцениваться не ранее, чем через полгода после отзвучания очередного обострения шизофрении, а часто даже позже. Одновременно лишь спустя этот период можно проводить оценку истинной антидефицитарной эффективности нейролептиков. Следует отметить, что многочисленные исследования, свидетельствующие о высокой эффективности атипичных нейролептиков в отношении дефицитарных расстройств, проводились без должного разграничения первичной и вторичной негативной симптоматики. Попытки использования для этого некоторых специальных методов, например рейтинговых шкал (PANSS, SANS и др.), отнюдь не обнадеживают. В последние годы эффективность атипичных нейролептиков в отношении негативных расстройств оценивается очень осторожно. Некоторые авторы даже говорят о ее недоказанности [Мосолов С.Н., 2001; Möller H.J., 1993; Arana G.W. et al., 2004; Baldessarini R.J. et al., 2006].

Полученные нами данные о длительной неустойчивости (полгода-год) состояния больных после отзвучания обострения шизофрении свидетельствуют о существовании этапа ее течения, «переходного» между острым состоянием и ремиссией. Некоторые авторы расценивают этот период как начало ремиссии, ее становление [Мосолов С.Н., 2001, 2004]. Однако мы склонны полагать, что по своей патогенетической принадлежности он более близок к обострению шизофрении, нежели к ремиссионному состоянию. Это доказывается тем, что при снижении дозы нейролептика состояние больных в это время часто быстро ухудшается. Интересны данные, полученные до широкого применения антипсихотических средств, о наиболее высокой частоте повторных обострений именно в первые месяцы после выписки больных из стационара [Александровский А.Б., 1960; Алимов Х.А., 1961;

[1] Психофармакотоксическая энцефалопатия (синдром дефицита, вызванного нейролептиками, «neuroleptics-induced deficit syndrome») описывается рядом авторов в качестве нежелательного последствия нейролептической терапии [Гурович И.Я., 1971; Lader M., 1993; Hindmarch I., 2001]. Имеется в виду развитие стойкого психоорганического синдрома в сочетании с экстрапирамидными расстройствами при проведении длительной нейролептической терапии.

Зеневич Г.В., 1964]. Это лишний раз доказывает, что описанная нами неустойчивость состояния больных во многом определяется особенностями течения шизофренического процесса, а не влиянием психофармакотерапии.

Особого внимания заслуживает обсуждение данных о **структуре лекарственных ремиссий** при лечении атипичными нейролептиками. Типы ремиссионных состояний, которые наблюдались в обследованных группах, соответствовали их основным вариантам, описанным в литературе до применения психофармакотерапии и в период ее активного использования [Морозов В.М. и соавт., 1951, 1956; Морозов В.М., 1953; Авруцкий Г.Я., 1957; Жариков Н.М., 1961; Мелехов Д.Е., 1963; Зеневич Г.В., 1964; Успенская Л.Я., 1969; Личко А.Е., 1989; Смулевич А.Б. и соавт., 2007]. У обследованных больных не были диагностированы лишь некоторые варианты ремиссионных состояний, например обсессивно-фобические или ипохондрические, описанные рядом авторов [Зеневич Г.В., 1964; Коцюбинский А.П., 1980; Свердлов Л.С., 1986; Смулевич А.Б. и соавт., 2007; Павлова Л.К., 2009]. Это может объясняться особенностями изученной нами выборки, незначительной частотой этих вариантов в популяции больных [Мелехов Д.Е., 1963; Зеневич Г.В., 1964; Свердлов Л.С., 1986], клинической близостью перечисленных типов ремиссий с их другими вариантами [Посвянский П.Б., 1958; Балашова Л.Н., 1962].

В результате проведенного исследования выявлено, что терапия различными атипичными нейролептиками вносит определенные особенности в структуру ремиссий. Имеется в виду патоморфоз, который претерпевает структура ремиссии в результате лечебного воздействия. Необходимо отметить, что из-за небольшого числа наблюдений нельзя с уверенностью охарактеризовать типологию ремиссий при лечении оланзапином и кветиапином. Однако объем нашего материала позволяет сделать это для терапии клозапином и рисперидоном. В случаях, при которых удавалось добиться значительного ослабления продуктивных расстройств (шизофрения, протекающая в форме приступов, и вялотекущая форма), применение клозапина чаще приводило к формированию апатического типа ремиссионных состояний. Это означает, что такая терапия способствует довольно полному «отщеплению» продуктивной симптоматики, «движению» патологического процесса к «чистому» дефекту. Терапия рисперидоном чаще приводила к становлению менее качественных ремиссий, в структуре которых наряду с апатическим компонентом ярко проявлялась истощаемость и продуктивная симптоматика невротического регистра (астенический тип с депрессивными, ипохондрическими, аффективными включениями).

Представленное наблюдение соответствует мнению ряда авторов, полагающих, что особенности проводимой терапии вносят зна-

чительные коррективы в структуру ремиссионных состояний [Левит В.Г., 1960; Попова А.Н., 1960; Зеневич Г.В., 1964; Авруцкий Г.Я. и соавт., 1974; Смулевич А.Б. и соавт., 2007]. Важно, что полученные нами результаты были связаны именно с различием эффективности атипичных нейролептиков, а не с различием спектра их психических и неврологических побочных эффектов, которые иногда могут вносить значительные коррективы в клиническую картину состояния ремиссии (сонливость, заторможенность, аспонтанность, астения, нейролептическая депрессия).

Данные о структуре лекарственных ремиссий, полученные в настоящем исследовании, значительно обогащают современные представления о различии эффективности атипичных нейролептиков в период стабилизации активности эндогенного процесса. Необходимо отметить, что в последние десятилетия проблема типологии ремиссий при лечении шизофрении освещалась крайне скудно. Недавно сотрудница НЦПЗ РАМН Павлова Л.К. (2009) представила следующие данные: почти из 4000 исследований, посвященных изучению ремиссий при шизофрении, которые были опубликованы в период с 1988 по 2008 гг., лишь очень скромная часть была посвящена изучению особенностей их структуры.

6.2. Эффективность лечебного процесса

Эффективность лечебного процесса зависит не только от способности современных нейролептиков ослаблять проявления болезни, но и от целого комплекса других факторов, которые могут в значительной степени определять успех лечения. Проведенное исследование показало, что среди них наибольшее значение имеют индивидуальная безопасность и переносимость терапии, качество сотрудничества врач — пациент, отношение к лечению и участие в его процессе близкого окружения больного.

6.2.1. Влияние безопасности и переносимости терапии на ее эффективность

В проведенном исследовании подробный анализ безопасности и переносимости терапии различными атипичными нейролептиками не проводился, поскольку этот вопрос был довольно полно освещен ранее (см. Раздел 1.2). Необходимо лишь отметить, что их частота при лечении клозапином, рисперидоном, оланзапином, кветиапином и типичными нейролептиками, выявленная в настоящем исследова-

нии, примерно соответствовала литературным данным [Мосолов С.Н., 2004; Данилов Д.С., 2005; Горобец Л.Н., 2007; Чомский А.Н., 2008; Читая Н.Н., 2009; American Psychiatric Association, 2004; Alvarez E. et al., 2006; McEvoy J.P. et al., 2007 и др.]. Основное внимание автора было сосредоточено на изучении значения нежелательных явлений для эффективности лечебного процесса.

Проведенное исследование показало, что эффективность лечения может снижаться вследствие нескольких причин:

1) из-за необходимости пересмотра схемы терапии врачом:

а) по жизненным показаниям (в случае развития опасных осложнений);

б) по этическим соображениям (при развитии побочных эффектов не опасных для здоровья, но вызывающих субъективный дискомфорт у больного или меняющих его внешность);

в) для поддержания терапевтического сотрудничества с больным (при развитии побочных эффектов, вызывающих субъективных дискомфорт у больного и опасных отказом пациента от медицинской помощи);

г) для коррекции негативного отношения к лечению родственников больного;

2) из-за изменения схемы лечения больным или его отказа от приема лекарств:

а) вследствие страдания от нежелательных явлений;

б) по настоянию родственников вследствие развития побочных эффектов у больного.

Снижение эффективности лечения из-за необходимости пересмотра схемы терапии врачом по жизненным показаниям или по этическим соображениям чаще всего происходит при проведении купирующей терапии. Остальные причины снижения эффективности имеют наибольшее значение при длительном амбулаторном лечении.

Представленная классификация причин снижения эффективности лечебного процесса предложена автором впервые. Ранее подобного разделения в литературе не проводилось. Четкое разграничение описанных причин необходимо принимать с некоторой долей условности, поскольку у большинства больных они сочетаются.

Данные проведенного исследования свидетельствуют, что **безопасность** краткосрочной купирующей нейролептической терапии довольно высока, что согласуется с мнением ряда авторов [Baldessarini R.J. et al., 2006]. Хотя она сопровождается развитием осложнений (в проведенном исследовании — коллапсы при лечении всеми нейролептиками, пневмонии при терапии клозапином), для молодых соматически здоровых больных они не представляют угрозы при своевременном принятии соответствующих мер. Важную роль в их развитии

играет недостаточное внимание медицинских работников к состоянию больных. Значимых различий по частоте развития осложнений при приеме клозапина, рисперидона, оланзапина и кветиапина в проведенном исследовании выявлено не было. Поэтому можно считать, что безопасность этих нейролептиков примерно сопоставима, хотя этот вывод нельзя считать безусловным из-за редкости осложнений в выборке относительно небольшой численности. Можно предположить, что при увеличении количества наблюдений между группами будут выявлены определенные различия.

Интерес представляют полученные нами данные о развитии аспирационно-гипостатических пневмоний при приеме высоких доз клозапина, поскольку ранее такие наблюдения в отечественной литературе описаны не были. Автор встретил указание на возможность развития пневмоний только при приеме типичных нейролептиков. Оно приведено Авруцким Г.Я. (в соавт. С Гуровичем И.Я. и Громовой В.В.) в одном из первых изданий руководства по психофармакотерапии (1974). Авторы связывают механизм ее развития со снижением двигательной активности больных, нарушением глотания и кашлевого рефлекса, но не с гиперсаливацией. В зарубежной литературе приведены единичные наблюдения развития пневмоний при приеме клозапина [Hinkes R. et al., 1996]. Интересны недавно опубликованные данные, что больные шизофренией пожилого возраста, принимающие нейролептики (особенно атипичные), более подвержены развитию пневмоний (2%) по сравнению с их общей популяцией. Их риск в этом возрасте увеличивается на 60% [Knol W. et al., 2008]. Поскольку в проведенном нами исследовании пожилых больных было немного, можно предположить, что в выборках другого состава частота этого осложнения и его последствия будут отличны от наших результатов.

Ранее указывалось, что применение клозапина сопряжено с риском развития агранулоцитоза [Arana G. et al., 2004; Falkai P. et al., 2005; Baldessarini R. et al., 2006]. Однако результаты проведенного исследования и анализ данных литературы (см. Раздел 1.2) свидетельствуют, что терапию этим нейролептиком можно считать более безопасной, чем это предполагалось ранее. Особо следует выделить данные Шмуклера А.Б. (1998), по которым в РФ в период с 1993 по 1998 гг. серьезных гематологических осложнений, связанных с приемом клозапина, отмечено не было.

В последнее время широко обсуждается значение некоторых «поздних» побочных эффектов атипичных нейролептиков для безопасности длительного лечения. Эти нежелательные явления (повышение веса, гиперлипидемия, нарушения углеводного обмена, гиперпролактинемия) не представляют непосредственной угрозы для здоровья боль-

ных, но могут играть важную роль в развитии хронических соматических заболеваний (см. Раздел 1.2). В настоящем исследовании сравнение безопасности длительной терапии клозапином, рисперидоном, оланзапином и кветиапином не проводилось. Это связано с тем, что для изучения этого вопроса необходимо проведение многолетнего, возможно пожизненного, катамнестического наблюдения.

Проведенное исследование показало, что лечение клозапином переносится несколько хуже, чем терапия другими атипичными нейролептиками. Это проявляется большей частотой побочных эффектов, вызывающих дискомфорт, а, по данным литературы, их большей тяжестью [Читая Н.Н., 2009]. Развитие этих побочных эффектов может стать причиной изменения схемы лечения врачом **по этическим соображениям** (для ослабления страдания больного). Недавно проведенный опрос показал, что лишь немногие психиатры предпочитают назначать клозапин, а не другие антипсихотические средства [Мосолов С.Н., 2006]. Худшая общая переносимость клозапина (по сравнению с другими атипичными нейролептиками) рассматривается в качестве одной из причин его отнесения к нейролептикам резерва [American Psychiatric Association, 2004; Arana G.W. et al., 2004; Falkai P. et al., 2005; Baldessarini R.J. et al., 2006; Carpenter W.T. et al., 2007]. Наша позиция не соответствует этой точке зрения. Ее обоснования приведены в различных разделах монографии. К ним можно добавить следующее соображение. Клозапин следует относить к средствам первого ряда при лечении шизофрении в связи с его наиболее высокой эффективностью, а значит, и наибольшей **патогенетической направленностью действия**. Отнесение лекарств с наиболее полным и мощным воздействием на этиологию или патогенез болезни, особенно протекающей злокачественно (высокий риск смерти или инвалидизации), к средствам первого ряда общепринято в медицине. Причем врачи часто вынуждены временно пренебрегать этической стороной проблемы (страдание больного от побочных эффектов), чтобы достичь выздоровления или стойкой ремиссии. Достаточно вспомнить проблему химиотерапии злокачественных новообразований или хронических вирусных гепатитов. Подобно этим заболеваниям, столь разрушительным в соматической сфере, нет заболевания «более разрушительного в плане психологических нарушений и дефицитов, чем шизофрения».

Плохая переносимость терапии может приводить к резкому снижению эффективности лечебного вмешательства из-за **нарушения терапевтического сотрудничества** (отказ больного от продолжения лечения, изменение им схемы лечения, обрыв контакта с психиатром). Об этом свидетельствуют как результаты нашего исследования, так и данные литературы. Однако проведенное исследование

показало, что зависимость качества терапевтического сотрудничества от переносимости терапии не является прямо пропорциональной. Наиболее остро на субъективный дискомфорт от лечения реагируют больные с выраженной продуктивной симптоматикой, особенно при длительном хроническом безремиссионном течении заболевания. Эти больные особенно остро воспринимают даже незначительные побочные эффекты, в ряде случаев происходит их психопатологическая «переработка». Часто субъективный дискомфорт является лишь предлогом для отказа от приема нейролептиков, тогда как истинная причина заключается в отсутствии критики. Напротив, при высоком качестве ремиссий, сформированной критике многие больные длительное время принимают нейролептики даже в случае субъективной тягостности их физического состояния, особенно при активном использовании методов оптимизации терапевтического сотрудничества. Плохая переносимость лечения еще не означает, что больной обязательно откажется от его продолжения. При достижении лекарственных ремиссий высокого качества (наиболее вероятно при лечении клозапином) эффективность лечебного процесса намного выше, чем при применении средств с лучшей переносимостью, но менее эффективных (атипичные нейролептики нового поколения). Полученные данные позволяют пересмотреть широко распространенное мнение о прямой зависимости между переносимостью терапии и качеством терапевтического сотрудничества [Авруцкий Г.Я. и соавт., 1974; Мосолов С.Н., 2002; Аведисова А.С. и соавт., 2005; Olfson M., 2000; Perkins D., 2002; Peuskens J., 2005].

Результаты проведенного исследования и анализ данных литературы позволяют нам предложить классификацию нежелательных явлений, снижающих эффективность нейролептической терапии (табл. 6.2).

6.2.2. Терапевтическое сотрудничество, микросоциальные факторы и основные показатели, отражающие их роль в эффективности лечения

Значение факторов, влияющих на эффективность лечебного процесса и не связанных со способностью нейролептиков ослаблять проявления болезни, наиболее велико при длительном амбулаторном лечении. Проведенное исследование показало, что терапия, которая была эффективной в стационаре, зачастую становится безуспешной в амбулаторных условиях. Состояние большинства больных ухудшается в течение первых 3 лет после завершения купирующей терапии, особенно в течение 1-го года ремиссии. Главной причиной этого является низкое качество терапевтического сотрудничества. Больные прекращают принимать нейролептики или при-

Таблица 6.2

Классификация нежелательных явлений, снижающих эффективность нейролептической терапии[1]

Вид нежелательных явлений	Механизм ограничения эффективности терапии	Наблюдения в собственном исследовании
Опасные для здоровья осложнения:		
Осложнения как последствие «ранних» типичных побочных эффектов[2]	Изменение схемы терапии врачом по жизненным показаниям	Клозапин (пневмония, коллапс) Рисперидон (коллапс) Оланзапин (коллапс) Кветиапин (коллапс) Зуклопентиксол (коллапс)
Редкие «самостоятельные» «ранние» осложнения, возникающие по типу «гиперчувствительности»		Нет собственных наблюдений В литературе описаны случаи поражения сердца, печени, системы крови и других органов
Последствия «поздних» побочных эффектов при длительном приеме нейролептиков в виде развития хронической соматической патологии		Нет собственных наблюдений По данным литературы такая взаимосвязь (сердечно-сосудистая патология, сахарный диабет и др.) является предположительной
Побочные эффекты, вызывающие субъективный дискомфорт:		
Типичные побочные эффекты различной тяжести[3]	Изменение схемы терапии врачом по этическим соображениям или для поддержания терапевтического сотрудничества или нарушение режима терапии больным	Основные побочные эффекты, вызывающие субъективный дискомфорт
Выраженная индивидуальная непереносимость одного или нескольких нейролептиков в виде типичных побочных эффектов[3]		Клозапин (пневмония, коллапс) Рисперидон (коллапс, дистония) Оланзапин (коллапс, акатизия) Кветиапин (коллапс, гинекомастия) Зуклопентиксол (коллапс)

Окончание таблицы 6.2

Вид нежелательных явлений	Механизм ограничения эффективности терапии	Наблюдения в собственном исследовании
Индивидуальная «непереносимость» в виде ухудшения психического состояния из-за необычной трактовки больными побочных эффектов, их «вплетения» в психопатологические переживания[4]		Клозапин Рисперидон Оланзапин Галоперидол
Побочные эффекты, вызывающие негативное отношение к терапии родственников:		
Различные нежелательные явления, особенно проявляющиеся во внешнем виде	Изменение терапии больным по настоянию родственников или врачом для поддержания терапевтического сотрудничества	Клозапин Рисперидон Оланзапин Галоперидол

Примечание

1 — в исключительных случаях побочные эффекты способствуют повышению качества терапевтического сотрудничества.

2 — риск зависит от величины дозы нейролептика, скорости ее повышения и тщательности наблюдения за состоянием больного.

3 — снижение эффективности терапии наиболее вероятно при амбулаторном лечении у больных с невысоким качеством ремиссий, особенно при их параноидном варианте, психопатоподобной симптоматике и ипохондрии в рамках вялотекущего процесса и в структуре психопатоподобных и ипохондрических ремиссий при других формах шизофрении.

4 — наиболее вероятно при хроническом бреде, в т.ч. бреде воздействия и ипохондрического содержания, сенсорных психических автоматизмах.

нимают их нерегулярно, обрывают контакт с врачом, и их состояние закономерно ухудшается. Интересным является сравнение этих данных с результатами исследований, проведенных до широкого внедрения нейролептиков в клиническую практику. В этот период проводилась терапия непсихофармакологическими методами или нейролептики отменялись врачами быстро, сразу после отзвучания обострения, а поддерживающая психофармакотерапия еще не проводилась. Данные Писарницкой А.М. (1952), Алимова Х.А. (1961), Александровского А.Б. (1964), Зеневича Г.В. (1964) и других авторов свидетельствовали о высоком риске рецидивов именно в течение первых лет после начала становления ремиссии, т.е. вскоре после прекращения непсихофармакологического лечения (ЭСТ, инсулиновые комы) или отмены купирующей нейролептической терапии. Это еще раз доказывает, что в нашем исследовании повторные обострения были связаны с погрешностями приема поддерживающей терапии, но уже не по рекомедациям врачей, а вопреки им, по инициативе больных (низкое качество терапевтического сотрудничества).

Ранее многие авторы отмечали, что качество терапевтического сотрудничества зависит от различных факторов. Изучалось значение демографических, клинических, терапевтических, социальных, семейных, культуральных и других особенностей. Однако согласие об их роли в формировании терапевтического поведения достигнуто не было [Medication management approaches in psychiatry, 2003]. Было доказано, что к безусловным предикторам нонкомплаенса при шизофрении относится отсутствие терапевтического сотрудничества у больных в анамнезе и сопутствующее злоупотребление психоактивными веществами [Medication management approaches in psychiatry, 2003; Ascher-Svanum H. et al., 2006]. Однако такая корреляция не раскрывала причин и механизмов формирования различных моделей терапевтического поведения. Данные о значении других факторов были довольно противоречивыми [Авруцкий Г.Я. и соавт., 1974; Незнанов Н.Г. и соавт., 2004; Аведисова А.С. и соавт., 2005; Березанцев А.Ю. и соавт., 2008; Buchanan A., 1992; Fleischhacker W.W. et al., 1994; MacPherson R. et al., 1996; Agarwal M.R. et al., 1998; Olfson M. et al., 2000; Rosenheck R. et al., 2000; Kamali M. et al., 2001; Tattan T.M. et al., 2001; Coldham E.L., 2002; Kampman O. et al., 2002; Lacro J.P. et al., 2002; Perkins D.O., 2002; Loffler W. et al., 2003; Diaz E. et al., 2004; Rittmannsberger H. et al., 2004; Hui C. et al., 2006]. При анализе литературы мы выделили несколько причин такого разногласия (см. Раздел 1.3). Результаты проведенного исследования доказывают, что оно также связано с различием значения перечисленных факторов на различных этапах амбулаторной терапии («ранее» и «позднее» отсутствие терапевтического сотрудничества) и их взаимодействием,

при котором значение одних нивелируется или усиливается за счет других.

Хотя терапевтическое сотрудничество формируется под влиянием многих факторов, одну из ведущих ролей играет **качество лекарственной ремиссии**, которое зависит от адекватности предшествующей купирующей и проводимой в период ремиссии поддерживающей терапии. Применение при купирующей и поддерживающей терапии нейролептиков высокой мощности (клозапин) приводит к формированию ремиссий наиболее высокого качества, чаще достигается критичное отношение больных к своему состоянию или сознание его болезненности. Как следствие, они лучше осознают необходимость лечения и реже нарушают режим его приема. Поэтом длительная терапия клозапином у многих больных высокоэффективна не только из-за выраженного ослабления психопатологических расстройств, но и вследствие низкого риска повторных обострений. Применение при обострениях шизофрении (особенно непрерывной параноидной и приступообразной) нейролептиков с более низким антипсихотическим потенциалом (рисперидон, оланзапин) приводит к формированию ремиссий худшего качества. Поэтому больные быстро прекращают лечение и риск рецидивирования у них очень высок. Можно говорить, что применение атипичных нейролептиков невысокой мощности (рисперидон, оланзапин) при обострениях наиболее активно текущих форм шизофрении часто приводит лишь к «раскачиванию» состояния больного из психоза в неглубокую ремиссию и обратно. Выписка из стационара после затушевывания наиболее острых проявлений психоза, но при отсутствии качественной ремиссии (фактически недолечивание) приводит к раннему отказу больных от лечения. Это становится причиной быстрого рецидивирования, поскольку активность болезненного процесса в этот период еще довольно высока, а сдерживающие ее факторы (поддерживающая терапия) отсутствуют. Течение эндогенного процесса при таком лечении даже может быть более неблагоприятным, чем нелеченной болезни. Сходная картина наблюдалась в первые годы применения низкопотентного нейролептика хлорпромазина, когда его отмена производилась быстро, сразу после отзвучания острых проявлений психоза, а поддерживающая терапия не проводилась. Отмечалось увеличение частоты повторных обострений шизофрении по сравнению с больными, лечившимися непсихофармакологическими методами [Каневская Ф.О. и соавт., 1960; Попова А.Н., 1960; Зеневич Г.В., 1964], при которых психоз обрывается либо самостоятельно, по «внутренним» механизмам его течения (терапия длительным сном), либо из-за высокоэффективного шокового воздействия (инсулинокоматозная терапия, ЭСТ). Таким образом, **качество терапевтического сотрудничества у больных,**

принимающих различные атипичные нейролептики, значительно различается и коррелирует с их способностью ослаблять проявления психоза.

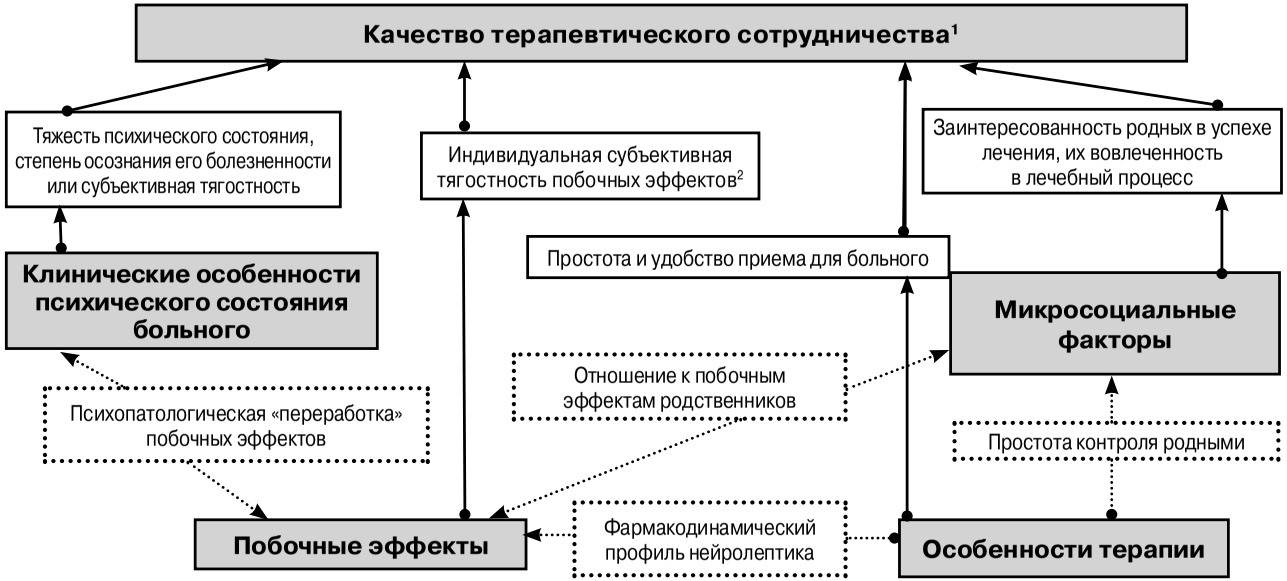
Одновременно результаты проведенного исследования свидетельствуют об **отсутствии различия качества терапевтического сотрудничества при лечении традиционными и атипичными нейролептиками**, что связано с их сопоставимой переносимостью. Больные, принимающие атипичные нейролептики (клозапин, рисперидон, оланзапин, кветиапин), значительно реже страдают от заторможенности, непроизвольных движений и других побочных эффектов, характерных для традиционных средств (галоперидол, трифлуоперазин, флуфеназин, зуклопентиксол). Однако у них часто развиваются метаболические, эндокринные нарушения и некоторые другие нежелательные явления, доставляющие физическое или психологическое страдание и приводящие к изменениям внешности. Полученные нами данные не соответствуют широко распространенному мнению о более высоком качестве терапевтического сотрудничества при лечении атипичными нейролептиками, но согласуются с точкой зрения немногих авторов о равной частоте нонкомплаенса при лечении атипичными и традиционными средствами [Dolder C.R. et al., 2002; Patel N.C. et al., 2002; Menzin J. et al., 2003].

Особого обсуждения заслуживает вопрос значения микросоциальных факторов (роль семьи) в формировании терапевтического поведения больных шизофренией. Ранее ему был посвящен целый ряд исследований, однако единой точки зрения сформировано не было [Ривкина Н.М. и совт., 2008; Старчков Д.А. и соавт., 2008; Olfson M. et al., 2000; Coldham E.L., 2002; Lacro J.P. et al., 2002]. Наши данные свидетельствуют, что семейный фактор играет одну из решающих ролей в формировании различных моделей терапевтического поведения больных шизофренией. Установлено значение семейного положения, отношения родственников к проводимой терапии, их заинтересованности в ее успехе, активности их участия в лечебном процессе. Семья или близкое окружение может способствовать оптимизации терапевтического сотрудничества или приводить к его разрушению. Большую новизну и практическое значение имеют данные о феномене «выгорания» родственников при длительном лечении больных, снижении их заинтересованности в успехе терапии.

Результаты настоящего исследования и анализ данных литературы позволяют предложить схему зависимости качества терапевтического сотрудничества от различных факторов с учетом их взаимодействия, которую можно использовать для индивидуального прогнозирования модели терапевтического поведения больного (рис. 6.1). Ее практическое значение также определяется возможностью разработки диффе-

Рисунок 6.1

Схема зависимости качества сотрудничества больного и врача от клинических, терапевтических и микросоциальных факторов с учетом их взаимосвязи



Примечание: 1) не учтен фактор качества организации психиатрической помощи и профессионализма врача, поскольку этот вопрос не изучался;

2) в исключительных случаях побочные эффекты способствуют повышению качества терапевтического сотрудничества (см. Раздел 4.2.1).

ренцированного подхода к применению различных методов формирования и оптимизации терапевтического сотрудничества у больных шизофренией.

6.3. Обоснование некоторых практических рекомендаций

Проведенное исследование показало значительное различие спектров психотропной активности клозапина, рисперидона, оланзапина и кветиапина. Из этого следует, что терапия этими нейролептиками должна проводиться дифференцировано на основании анализа индивидуальных особенностей заболевания и психического состояния больного (ведущий симптомокомплекс и его структура, форма и тип течения болезни, степень ее активности, длительность). При проведении лечения также важно учитывать его безопасность, переносимость и влияние на терапевтическое сотрудничество, поскольку эти факторы могут значительно влиять на эффективность лечебного процесса. Значение пречисленных факторов для выбора терапии уже подробно обсуждено в различных главах монографии. В настоящем разделе мы считаем нужным остановиться на иных рекомендациях лечения шизофрении.

Важное практическое значение имеет вопрос **лечения манифестации** и ранних стадий течения шизофрении. В последнее время этой проблеме уделяется большое внимание. Распространение получают клиники и отделения «первого психотического эпизода», врачи которых пытаются найти наиболее оптимальные схемы терапии. Многие авторы отмечают, что лечение манифестации шизофрении должно проводиться при помощи нейролептиков с оптимальным соотношением эффективности и переносимости. В качестве таких средств предлагается использовать различные атипичные нейролептики нового поколения (рисперидон, оланзапин, кветиапин, зипрасидон, сертиндол, амисульприд и др.), причем часто без учета спектра их психотропной активности [Четверных И.И. и соавт., 2002; Мосолов С.Н., 2004; Гурович И.Я. и соавт., 2005; Дороднова А.С., 2005; Любов Е.Б. и соавт., 2005; Мосолов С.Н. и соавт., 2005; Каледа В.Г., 2006; Попов М.Ю., 2006; Шмуклер А.Б., 2006; Четверных И.И., 2007; Arana G.W. et al., 2004; Carpenter W.T. et al., 2007]. Наше исследование показало, что применение этих средств (рисперидон, оланзапин, кветиапин) при манифестации шизофрении ослабляет психопатологические расстройства. Однако сформированные ремиссии обычно отличаются не слишком высоким качеством, полной редукции психопатологической симптоматики часто не происходит. Проявления болезни как бы «приглушаются», но развитие патологического процесса не останавливается. С одной стороны, это может расцениваться как успех лечения,

достижение ремиссии, качество которой ограничено особенностями заболевания, его резистентностью к терапии. С другой стороны, наши данные свидетельствуют об ошибочности такой оценки, поскольку при лечении клозапином состояние таких больных улучшается в гораздо большей степени. Терапия клозапином приводит к формированию ремиссий более высокого качества, в наибольшей степени сдерживает прогредиентность заболевания, в ряде случаев способствует переходу его течения в более благоприятное, а иногда полностью останавливает дальнейшее развитие патологического процесса и возвращает больного в доболезненное состояние. Это дает нам основание рекомендовать клозапин в качестве нейролептика выбора при лечении обширной группы больных с манифестацией шизофрении.

Многие авторы, не отрицая высокую эффективность клозапина, предлагают использовать его только при неэффективности других антипсихотических средств — атипичных и типичных, ссылаясь на его плохую переносимость [American Psychiatric Association, 2004; Arana G.W. et al., 2004; Falkai P. et al., 2005; Baldessarini R.J. et al., 2006; Carpenter W.T. et al., 2007]. Мы не можем полностью согласиться с этой точкой зрения. На практике предлагаемая рекомендация приводит к длительному поочередному «перебору» различных нейролептиков, особенно атипичных, без достижения необходимого терапевтического эффекта, затягивает активную фазу болезни. Лечение ранних стадий шизофрении нейролептиками относительно невысокой мощности (рисперидон, кветиапин) ухудшает краткосрочный и долговременный прогноз. В данном случае мы основываемя не только на результатах нашего наблюдения, но и многих литературных данных. Они свидетельствуют, что краткосрочный и отдаленный прогноз зависят от того, насколько быстро после манифестации болезни было начато эффективное (!) лечение [Crow T.J. et al., 1986; Anzai N. e al., 1988; Helgason L., 1990; Loebel A.D. et al., 1992; Wyatt R.J. et al., 1998; Lieberman J.A. et al., 2001; Moller P., 2001; Bottlender R. Et al., 2003; Harrigan S.M. et al., 2003; Keshavan M.S. et al., 2003; Kua J. et al., 2003; Tirupati N.S.et al., 2004; Ucok A. et al., 2004; Perkins D.O. et al., 2005]. Рекомендация использования клозапина исключительно в резистентных случаях болезни довольно спорна еще и потому, что даже самая эффективная терапия уже не способна кардинально улучшить состояние длительно болеющих (именно они составляют большинство случаев лекарственной резистентности) из-за формирования симптомокомплексов, устойчивых к любому лекарственному воздействию (дефект, хронические продуктивные расстройства, нарушения стройности мышления).

Рациональность применения клозапина на этапе манифестации шизофрении также связана с тем, что именно в этот период наиболее важно добиться максимального улучшения состояния больного!

Неоднократно отмечалось, что эндогенный процесс наиболее активно прогрессирует в первые годы после манифестации (5–7 лет). В это время происходит наибольшее усиления тяжести продуктивных расстройств и формирование основы шизофренического дефекта [Штернберг Э.Я. и соавт., 1981; Медведев А.В., 1984; Попов Ю.В. и соавт., 1997; Мосолов С.Н, 2001; Hegarty D. et al., 1994; Mason P. et al., 1996]. Одновременно именно в этот период наиболее высока вероятность максимального улучшения состояния больных [Молохов А.Н.,1948; Штернберг Э.Я., 1962; Зеневич Г.В., 1964; Mayer-Gross W. et al., 1955; Müller M. et al., 1967], поскольку патологический процесс еще очень «чувствителен» к лечебному воздействию. Наконец, шизофрения чаще всего манифестирует в молодом возрасте. Патологический процесс значительно тормозит или останавливает психологическое взросление больного, что в еще большей степени ухудшает его психическое состояние, добавляет дополнительный изъян в структуру дефекта. Все это объясняет необходимость применения при манифестации шизофрении и в первые годы ее течения наиболее активных методов терапии и наиболее мощных антипсихотических средств.

Несмотря на приведенные обоснования рациональности назначения наиболее мощных нейролептиков (клозапин) на этапе манифестации шизофрении, у обширной группы больных предпочтительно использовать атипичные нейролептики нового поколения. К ним относятся пациенты, у которых нельзя ожидать значительного стойкого улучшения состояния даже при применении наиболее эффективных методов лечения, в т.ч. клозапина (злокачественная шизофрения, некоторые случаи ее среднепрогредиентных форм). Они склонны нарушать режим лечения даже при появлении незначительного субъективного дискомфорта (из-за выраженной продуктивной симптоматики и отсутствия критики). У таких больных рационально использовать менее мощные нейролептики (рисперидон, оланзапин, кветиапин и другие) с низким риском развития остро возникающих субъективно тягостных побочных эффектов, руководствуясь принципом: невысокая эффективность лечения более полезна, чем полное отсутствие эффективности при отказе больного от него (!). Применение атипичных нейролептиков нового поколения также более предпочтительно при лечении дебюта болезни и ее последующих обострений, если терапия проводится амбулаторно. Отсутствие выраженного затормаживающего действия, редкое возникновение неврологических расстройств и остро развивающихся соматических побочных эффектов в этом случае приведет к большей безопасности лечения и будет способствовать поддержанию терапевтического сотрудничества. Использование клозапина в этом случае менее рационально и должно проводиться при тщательном наблюдении за соматическим состоянием больного

и при условии самого активного использования методов формирования терапевтического сотрудничества. Соблюдение этих условий при проведении купирующей терапии вне стационара вряд ли возможно. Атипичные нейролептики нового поколения также рационально использовать при наличии сопутствующей соматической патологии, чтобы избежать ее декомпенсации.

Второй вопрос, на котором необходимо остановиться в этом разделе, — рекомендации дифференцированного применения **методов формирования и оптимизации терапевтического сотрудничества**. В настоящем исследовании этот вопрос специально не изучался, за исключением попыток индивидуальной оценки их эффективности у отдельных больных (см. Главу 5). Однако анализ данных литературы (см. Раздел 1.3) позволяет предложить классификацию этих методов, основанную на их разделении по механизму достижения ожидаемого эффекта (табл. 6.3). Одновременно данные о роли различных факторов в формировании терапевтического поведения больных шизофренией, полученные в проведенном исследовании, позволяют предложить дифференцированный подход к применению методов оптимизации терапевтического сотрудничества на различных этапах амбулаторной терапии (табл. 6.4).

Таблица 6.3

Классификация способов формирования и оптимизации терапевтического сотрудничества больных шизофренией и врача

Задача	Способ ее решения
Формирование у больных установки к приему лекарств при ее отсутствии	1) формирование доверия больного к врачу, в т.ч. методы рациональной психотерапии (убеждение, косвенное внушение); 2) улучшение переносимости лечения; 3) специальные образовательные программы для больных; 4) комплаенс-терапия.
Усиление контроля над соблюдением больными режима терапии при невозможности формирования установки к лечению	1) специальные образовательные программы для родственников больных; 2) применение депо-нейролептиков; 3) применение специальных лекарственных форм (пероральные растворы, быстрорастворимые таблетки и др.); 4) активное патронирование больного.
Поддержание устойчивости сформированной установки больных на лечение	1) поведенческая терапия; 2) уменьшение кратности приема пероральных нейролептиков, в т.ч. применение депо-нейролептиков; 3) улучшение переносимости лечения; 4) активное патронирование больного.

Таблица 6.4

Схема дифференцированного подхода применения разработанных в настоящее время методов оптимизации терапевтического сотрудничества

Фактор риска	Метод коррекции
Отсутствие терапевтического сотрудничества на раннем этапе ремиссии:	
Ремиссии низкого качества при «текущем» эндогенном процессе	— применение депо-нейролептиков; — активное патронирование больного; — комплаенс-терапия
Шизофренический дефект	— привлечение к процессу лечения родственников; — применение депо-нейролептиков
Плохая переносимость лечения	— индивидуальная коррекция терапии для улучшения ее переносимости
Одинокие больные	— применение депо-нейролептиков; — активное патронирование больного
Негативное отношение родных к лечению, их отстраненность от процесса терапии	— психообразовательные программы для родственников; — семейная психотерапия
Отсутствие терапевтического сотрудничества на отдаленном этапе ремиссии:	
Ремиссии высокого качества (убежденность больного в выздоровлении)	— психообразовательные программы для больных; — рациональная психотерапия (убеждение, косвенное внушение); — комплаенс-терапия
Отстраненность родных от процесса лечения	— психообразовательные программы для родственников

6.4. Некоторые перспективы для дальнейших исследований

Анализ литературы свидетельствует о значительном пробеле знаний в отношении эффективности атипичных нейролептиков при лечении шизофрении и вопросов, связанных с эффективностью лечебного процесса при их применении. В настоящей работе эта проблема была решена отчасти, поскольку ее материал составили лишь больные, принимавшие клозапин, рисперидон, оланзапин и кветиапин. Арсенал атипичных нейролептиков значительно шире и продолжает увеличиваться (палиперидон, зипрасидон, сертиндол, зотепин, арипипразол, амисульприд, азенапин, бифепрунокс, илоперидон, норкло-

запин и др.). Поэтому необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на изучение и сравнение их эффективности (!). Однако при характеристике перспективных направлений для дальнейших исследований мы считаем рациональным подробно остановиться на иных, более масштабных проблемах, вытекающих из результатов настоящего исследования и накопленного клинического опыта.

Проведенное исследование показало, что в подавляющем большинстве случаев прекращение нейролептической терапии в период ремиссии приводит к развитию обострений заболевания и его дальнейшему прогрессированию. Однако у небольшого числа больных (в проведенном исследовании — 2% от числа случаев прекращения лечения), несмотря на отказ от приема нейролептиков, состояние больных остается стабильным в течение длительного времени. Клинический пример 14 (см. Главу 5) демонстрирует наблюдение больного с устойчивой **нелекарственной ремиссией** длительностью 9 лет. Таким образом, существует небольшая группа больных, у которых стабильность ремиссии сохраняется без проведения нейролептической терапии.

Возможность формирования длительных нелекарственных ремиссий, в т.ч. спонтанных, ранее уже обсуждалась рядом авторов [Лазарев И.В. и соавт., 1934; Морозов В.М. С соавт., 1951; Гиляровский В.А., 1954; Зеневич Г.В., 1964; Гурович И.Я. и соавт., 2008; Huber G. et al., 1979; Mason P. et al., 1996; Eggers C. et al., 1997]. Однако единой позиции в этом вопросе достигнуто не было. Например, не понятно, существуют ли какие-либо клинические предикторы, позволяющие прогнозировать нелекарственную остановку прогрессирования болезни на долгие годы (?). Не ясно, имеют ли значение в этих случаях особенности предшествующей нейролептической терапии (?). Не определено, насколько оправдан общепринятый в настоящее время стандарт многолетнего непрерывного лечения и не является ли такая терапия у некоторых больных «чрезмерной» (?).

Наши данные в связи с их малочисленностью не позволяют ответить на перечисленные вопросы. Однако их обобщение показывает, что нелекарственные ремиссии формировались только у больных, перенесших манифестный приступ шизофрении, протекающей приступообразно. При других ее формах таких наблюдений не было. В психическом состоянии больных в период ремиссии полностью отсутствовала продуктивная симптоматика, и не наблюдалось признаков «течения» болезни, но одновременно их нельзя было назвать полностью здоровыми из-за признаков эмоционально-волевого обеднения (снижение круга интересов, безынициативность и пр.) и некоторой чудаковатости (Verschrobene). По структуре такие ремиссии были близки к простому апатическому варианту. Последнее наблюдение свидетельствует, что даже в случае благоприятного течения ши-

зофрении сохраняется некоторый дефект, психический изъян. Однако очень сложно установить, является ли он следствием перенесенного кратковременного психоза, длительного вялого течения болезни исподволь до манифестного приступа или личностных особенностей индивидуума с шизофреническим диатезом (?). Сходная картина психического состояния наблюдается также в случаях высокой эффективности нейролептической терапии при условии ее длительного систематического приема (длительные устойчивые лекарственные ремиссии). Например, при значительном улучшении состояния некоторых больных, принимавших клозапин, их также нельзя было назвать полностью здоровыми. Так же как при нелекарственных ремиссиях, их состояние определялось эмоционально-волевым снижением. Это наблюдение согласуется с мнением некоторых авторов, высказанным до появления нейролептиков, что даже в наиболее благоприятных случаях течения болезни «status quo ante не восстанавливается», т.е. полного выздоровления (даже временного) не происходит [Молочек А.И., 1945; Müller M. et al., 1967].

Из сказанного выше вытекает второе направление, представляющее большую актуальность для дальнейших исследований. Оно заключается в изучении феномена **лекарственной резистентности**, которая проявляется устойчивостью к терапии продуктивных и негативных расстройств. Ранее многими авторами обсуждалось значение различных факторов в формировании лекарственной резистентности, но согласия в этом вопросе достигнуто не было. У ряда больных она формируется в результате сочетания сразу нескольких неблагоприятных факторов. Иллюстрация подобного случая представлена в Клиническом наблюдении 13 (см. Главу 5).

Детальное изучение феномена лекарственной резистентности имеет большое практическое значение, поскольку позволит оптимизировать подходы к лечению таких больных. Ранее мы коротко останавливались на этом вопросе, обобщив данные о современных методах лечения таких больных и предложив схему их дифференцированного применения [Данилов Д.С., 2008, 2010]. Позволим привести эти данные с некоторыми поправками (табл. 6.5 и табл. 6.6).

Таблица 6.5

Современные биологические методы преодоления лекарственной резистентности у больных шизофренией и доказанность их эффективности

Доказанность эффективности	Методы и их влияние на симптомы болезни
Эффективность доказана	Терапия клозапином (ослабление продуктивных и дефицитарных расстройств) Электросудорожная терапия (ослабление продуктивных расстройств)

Окончание таблицы 6.5

Доказанность эффективности	Методы и их влияние на симптомы болезни
Эффективность предположительна (небольшое число строго спланированных исследований, противоречивость их результатов, небольшие выборки больных, большое число открытых исследований, метод положительно зарекомендовал себя и часто используется на практике)	Переход к терапии типичным нейролептиком (ослабление продуктивных расстройств) Переход к терапии атипичным нейролептиком (ослабление продуктивных и негативных расстройств) Высокие и сверхвысокие дозы нейролептиков (ослабление продуктивных расстройств) Временная отмена («обрыв») антипсихотической терапии (ослабление продуктивных расстройств) Метод «зигзагообразной» терапии (ослабление продуктивных расстройств) Комбинация нескольких нейролептиков (ослабление продуктивных и негативных расстройств) Сочетание антипсихотической и форсированной инсулинокоматозной терапии (ослабление продуктивных расстройств) Плазмаферез Транскраниальная магнитная стимуляция коры головного мозга (ослабление обманов восприятия, негативных расстройств)
Эффективность не доказана (при обобщении результатов строго спланированных исследований), но продолжает обсуждаться	Комбинация нейролептиков с антидепрессантами (ослабление негативных расстройств) Комбинация нейролептиков с нормотимиками-антиконвульсантами (ослабление продуктивных расстройств) Комбинация нейролептиков с ламотриджином (ослабление продуктивных расстройств) Комбинация нейролептиков с солями лития (ослабление продуктивных расстройств) Комбинация нейролептиков с транквилизаторами (ослабление продуктивных расстройств) Иммуномодулирующая терапия в ее различных вариантах
Перспективные направления	Применение стимуляторов холинергической системы (ослабление когнитивных нарушений и негативных расстройств) Применение обратных агонистов гистаминовых Н3-рецепторов (ослабление когнитивных нарушений) Применение средств, воздействующих на систему возбуждающих аминокислот (ослабление продуктивных, негативных и когнитивных расстройств) Применение омега3-полиненасыщенных жирных кислот (ослабление продуктивных и негативных расстройств)

Таблица 6.6.

Дифференцированный подход к применению различных методов преодоления лекарственной резистентности у больных шизофрение

Типы резистентности	Механизм возникновения	Некоторые клинические предикторы резистентности	Методы преодоления
Первичная резистентность	— клинические особенности заболевания изначально определяют «злокачественность» эндогенного процесса; — антипсихотическая активность современных методов терапии недостаточна для эффективного влияния на проявления болезни	— галлюцинаторно-параноидная, гебефреническая симптоматика, люцидная кататония в рамках ядерной шизофрении; — изначальное формирование хронического бреда при непрерывной параноидной шизофрении; — психопатоподобные расстройства и некоторые варианты обсессивно-фобической симптоматики при непрерывном вялотекущем процессе	Методы 1-го ряда: — назначение клозапина Методы 2-го ряда: — «отмена терапии»; — зигзагообразная терапия; — плазмаферез Методы 3-го ряда: — ЭСТ — комбинированная терапия; — последовательная смена нейролептиков
Вторичная резистентность	— ухудшение состояния вследствие прогрессирования болезни; — появление новой симптоматики, устойчивой к терапии, или ее хронизация; — адаптация больного к антипсихотическому эффекту при проведении длительной нейролептической терапии	— хроническая продуктивная симптоматика при длительном течении эндогенного процесса, в т.ч. в структуре дефекта; — негативные симптомы в структуре ремиссий и дефекта (эмоционально-волевые изменения личности, хронические нарушения стройности мышления, психопатоподобные расстройства)	Методы 1-го ряда: — последовательная смена нейролептиков; — комбинированная терапия Методы 2-го ряда: — «отмена терапии»; — зигзагообразная терапия; — плазмаферез Методы 3-го ряда: — назначение клозапина; — ЭСТ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Последние десятилетия для психиатрии были периодом не коренных, но довольно значимых перемен. Первая из них связана с появлением большого количества психотропных средств различных психофармакологических групп. Создание атипичных нейролептиков, новых поколений антидепрессантов и снотворных, препаратов, замедляющих развитие атрофических процессов, значительно расширило возможности в лечении шизофрении, аффективных психозов, невротических состояний, болезни Альцгеймера и других психических расстройств. Одновременно введение в научную практику принципов доказательной медицины позволило более точно оценивать результаты научных исследований, стандартизировать полученные данные. У психиатров появилась возможность их «измерения» и «объективизации» в противовес «субъективному» впечатлению при клиническом наблюдении. Эти перемены нашли широкое отражение в текущей литературе. Количество исследований, касающихся различных вопросов, связанных с применением психотропных средств при лечении психически больных, значительно возросло. Редкое исследование обходится без применения стандартизированных количественных методов оценки психического состояния больных.

Однако описанные перемены не обошлись без отрицательных последствий. Появление каждого нового лекарственного средства сопровождалось большими надеждами фармакологов и психиатров на его преимущества перед другими препаратами, что иногда приводило к переоценке его достоинств или к преуменьшению недостатков по ряду причин. Например, в некоторых случаях эти преимущества декларировались поспешно на основании первых исследований, дальнейший же опыт показывал несостоятельность или ошибочность их результатов. Подобным образом завышалась эффективность некоторых средств, расширялся круг показаний к их назначению, недооценивались побочные эффекты и осложнения. Первоначальный оптимизм врачей стал сменяться если не скептическим, то довольно осторожным отношением к некоторым данным. В этом смысле показательно название и содержание недавно опубликованной в American Journal of Psychiatry статьи Heres S. и соавт. «Почему оланзапин лучше рисперидона, рисперидон лучше кветиапина, а кветиапин лучше олан-

запина...» (2006). Научные дискуссии по этому вопросу, хотя и редко, разворачиваются и в отечественной печати.

В 1974 г. Авруцкий Г.Я. во введении к монографии «Фармакотерапия психических расстройств» упоминал о негативном значении в оценке эффективности лечения различия клинических точек зрения психиатров и методологических предпосылок проводимых ими исследований. Появление принципов доказательной медицины, казалось, должно было унифицировать взгляды различных исследователей. Однако одновременно это привело к появлению другой проблемы. Чрезмерное увлечение принципами доказательности привело к тому, что многие исследователи оперируют лишь данными стандартизированных шкал, часто проводя механическое «цифровое» определение или сравнение эффективности лечения без учета сложной клинической картины болезни и состояния больного. Об эффективности терапии судится по изменению средних баллов и его статистической значимости. Клинические характеристики состояния больного (структура симптомокомплекса, форма болезни, ее длительность, тип течения, стадия и др.) часто не учитываются. Это приводит к обесцениванию значения спектра психотропной активности новых средств и знаний об индивидуальных предикторах их эффективности. В результате принципы дифференцированного применения новых психотропных препаратов крайне скудны, а для многих из них отсутствуют вовсе. Их выбор в условиях клинической практики приходится проводить эмпирически. Специалисты вынуждены руководствоваться лишь общими показаниями к их применению, описанными в справочниках лекарств: «острая и хроническая шизофрения», «биполярное расстройство», «депрессивный эпизод» и т.п.

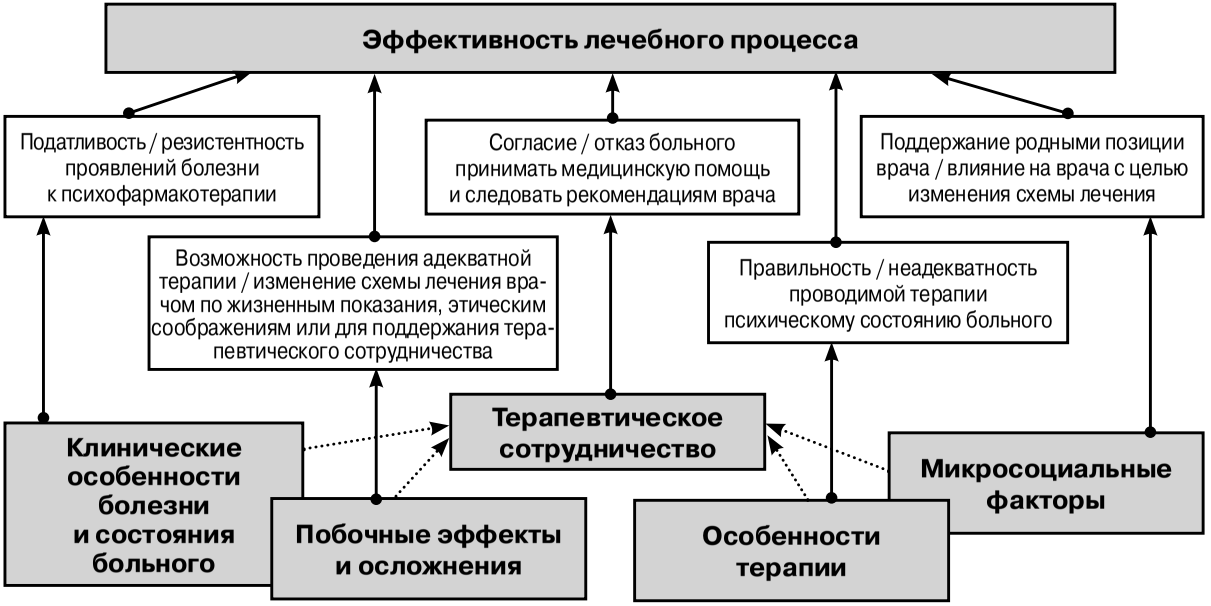
Все вышесказанное в полной мере относится к вопросу применения новых атипичных нейролептиков при лечении шизофрении, что побудило нас к проведению исследования, с которым мы познакомили читателя. Его результаты позволяют сделать следующие выводы и сформулировать ряд важных практических рекомендаций.

Эффективность терапии шизофрении зависит от многих факторов (рис. 6.2.). Правомерно разграничение понятий «эффективность нейролептика» (определяется его способностью ослаблять проявления болезни, т.е. соотношением его мощности, спектра антипсихотического действия и клинических особенностей заболевания) и «эффективность лечебного процесса» (зависит от клинических особенностей заболевания, переносимости и безопасности терапии, качества терапевтического сотрудничества, заинтересованности и участия в лечении близкого окружения больного).

Эффективность атипичных нейролептиков значительно различается при различных формах и вариантах течения шизофрении, разных симптомокомплексах, на различных этапах эндогенного про-

Рисунок 6.2

Схема зависимости эффективности лечебного процесса от различных факторов с учетом их взаимосвязи (многофакторная модель эффективности лечебного процесса)[1]



1 — в представленной схеме не учтен фактор качества организации психиатрической помощи, т.к. этот вопрос в настоящем исследовании не изучался.

цесса (обострение — ремиссия, манифестация — активное течение — дефект).

При обострениях параноидной шизофрении и шизофрении, протекающей приступообразно, эффективность нейролептиков (степень ослабления продуктивных расстройств, число больных со значительным улучшением состояния, скорость наступления терапевтического эффекта) убывает в ряду: клозапин → (высокопотентные типичные) → рисперидон и оланзапин → кветиапин (практически неэффективен); при вялотекущей шизофрении — в ряду: клозапин → кветиапин → оланзапин → рисперидон.

Спектр действия клозапина наиболее широк (симптомокомплексы различной структуры на различных этапах течения болезни — от ее манифестации до дефекта). Рисперидон и оланзапин наиболее эффективны при паранойяльном синдроме в рамках манифестации непрерывной шизофрении, при неразвернутых острых психозах (бредовое настроение и восприятие в виде тревоги, деперсонализации и дереализации) и подострых приступах без выраженных нарушений стройности мышления на этапе «выгорания» шизофрении, протекающей приступообразно. К предикторам высокой эффективности кветиапина и оланзапина при вялотекущей шизофрении относятся навязчивости, деперсонализация и небредовая ипохондрия в сочетании с тревогой или субдепрессией. Оланзапин эффективен при двигательных навязчивостях, приближающихся к кататоническим стереотипиям. Специфичность действия рисперидона при вялотекущей шизофрении наиболее узка и ограничивается неврозоподобной симптоматикой при небольшой длительности болезни.

После отзвучания обострений различных форм шизофрении длительная терапия приводит к дальнейшему улучшению состояния больных. Оно проявляется ослаблением «остаточной» продуктивной, вторичной негативной и «эндореактивной» симптоматики. Окончательное формирование структуры ремиссии (структуры дефекта), максимальное восстановление социальной адаптация происходит спустя полгода-год.

При шизофрении, протекающей приступообразно, эффективность длительной поддерживающей терапии убывает в ряду: клозапин → оланзапин → рисперидон. При вялотекущей шизофрении длительное применение атипичных нейролептиков приводит к сопоставимому ослаблению остаточных продуктивных расстройств; при лечении негативной симптоматики эффективность терапии убывает в ряду: клозапин → оланзапин и кветиапин → рисперидон. При манифестации различных форм шизофрении длительная терапия клозапином приводит к значительному ослаблению психопатологических расстройств вплоть до доболезненного уровня, а при непрерывной параноидной шизофрении способствует переходу ее течения из непрерывного в условно приступообразное.

Длительная терапия атипичными нейролептиками вносит значительные особенности в структуру лекарственных ремиссий. Применение клозапина в наибольшей степени способствует «отщеплению» продуктивной симптоматики (апатический тип ремиссии). Наиболее благоприятный вариант ремиссий при терапии рисперидоном характеризуется сочетанием симптомов простого дефицита и повышенной истощаемости с аффективными и ипохондрическими включениями (астенический вариант ремиссии).

Эффективность длительной амбулаторной терапии зависит от качества терапевтического сотрудничества. У большинства больных оно остается несформированным или нарушается в процессе лечения («ранний» и «поздний» нонкомплаенс). На его формирование влияют многие факторы (тяжесть психического состояния больного, особенности терапии, ее безопасность и переносимость, участие семьи в лечебном процессе). Их значение различается на ранних и отдаленных этапах ремиссии. Влияние одних факторов может нивелироваться или усиливаться за счет других.

Особенности психического состояния и нейролептической терапии вносят значительные коррективы в качество терапевтического сотрудничества, что проявляется различной частотой повторных обострений шизофрении. При непрерывной параноидной шизофрении и шизофрении, протекающей приступообразно их частота возрастает при применении нейролептиков в ряду: клозапин → (высокопотентные типичные) → оланзапин → рисперидон; при вялотекущей шизофрении — в ряду: рисперидон, оланзапин и кветиапин → клозапин.

Эффективность лечения зависит от его переносимости и безопасности. Она снижается из-за необходимости пересмотра схемы лечения врачом (по жизненным показаниям, этическим соображениям или для поддержания терапевтического сотрудничества) или нарушения режима терапии больным без согласия врача (из-за субъективной тягостности состояния или по настоянию родных). При купирующей и поддерживающей терапии значение побочных эффектов для ограничения ее эффективности убывает в ряду: высокопотентные типичные нейролептики и клозапин → оланзапин → рисперидон → кветиапин.

Купирующая терапия атипичными нейролептиками относительно безопасна. Редкие осложнения (пневмонии, коллапсы) не представляют угрозы для молодых соматически здоровых пациентов при условии своевременного принятия соответствующих мер. Терапия клозапином более безопасна, чем это предполагалось ранее.

Значение побочных эффектов для формирования терапевтического сотрудничества определяется тяжестью психического состояния больного. Субъективный дискомфорт наиболее остро воспринимают больные с невысоким качеством ремиссий (психотическая, психопа-

топодобная, ипохондрическая симптоматика с отсутствием критики или сознания болезни). При ремиссиях высокого качества плохая переносимость терапии влияет на терапевтическое сотрудничество в меньшей степени.

Эффективность лечения и качество терапевтического сотрудничества зависят от особенностей семейного положения больного, отношения родственников к проводимой терапии, их заинтересованности в ее успехе, активности их участия в лечебном процессе. Семья или близкое окружение может способствовать формированию терапевтического сотрудничества или приводить к его разрушению.

Полученные данные свидетельствуют о правомерности формулирования принципа дифференцированного применения атипичных нейролептиков при лечении шизофрении. Предложенный в практических рекомендациях дифференцированный подход позволит оптимизировать эффективность лечебного процесса при использовании современных антипсихотических средств.

Антипсихотическая терапия шизофрении должна проводиться дифференцировано. Выбор нейролептика следует осуществлять на основании соотнесения спектра его психотропного действия (выраженность инцизивного эффекта, профиль избирательной антипсихотической активности) и индивидуальных особенностей заболевания и психического состояния больного (ведущий симптомокомплекс и его структура, форма и тип течения болезни, степень ее активности).

При дифференцированном выборе терапии необходимо проводить индивидуальное прогнозирование и динамическую оценку факторов, влияющих на ее эффективность. Важно учитывать риск осложнений и побочных эффектов, влияние лечения на терапевтическое сотрудничество и отношение к нему близкого окружения больного.

Лечение непрерывной параноидной шизофрении предпочтительно проводить при помощи нейролептиков высокой мощности (клозапин или высокопотентные традиционные средства). Их применение наиболее оправдано при наличии перспективы значительного улучшения психического состояния у молодых соматически здоровых больных. Терапия рисперидоном и оланзапином рациональна при выраженной непереносимости клозапина, негативном отношении к нему больных и их родственников, у пациентов с соматической патологией и в пожилом возрасте, при амбулаторной терапии. Терапия рисперидоном также показана больным, у которых структура синдрома ограничивается паранойяльным монотематическим бредом. Применение кветиапина при этой форме шизофрении практически неэффективно.

При терапии острых приступов шубообразной и рекуррентной шизофрении предпочтительно применять клозапин, особенно при развернутых психотических состояниях с возбуждением и негативиз-

мом. Рисперидон и оланзапин следует относить к средствам резерва. Они показаны при лечении неразвернутых психозов (начальные этапы бредообразования и стертые приступы при длительном течении болезни), у пожилых или соматически ослабленных больных, при проведении терапии амбулаторно.

Поддерживающую терапию шизофрении с приступообразным течением предпочтительно проводить нейролептиком, который применялся в период острого состояния. Смена терапии возможна в случае появления признаков ее непереносимости (для безопасности больного или для поддержания терапевтического сотрудничества). Выбор «нового» нейролептика должен осуществляться с учетом соотнесения психопатологической структуры ремиссии и спектра его психотропного действия. Рационально более широко использовать атипичные нейролептики нового поколения.

При лечении вялотекущей шизофрении возможно использование различных атипичных нейролептиков с учетом «специфичности» их действия в отношении симптоматики невротического и субпсихотического регистров (навязчивости, тревога, аффективные колебания, нарушения поведения и пр.). При выборе терапии важно учитывать ее переносимость для оценки последующего влияния на терапевтическое сотрудничество.

В период манифестации и в первые годы активного течения шизофрении рационально использовать наиболее мощные нейролептики (параноидная шизофрения — клозапин, высокопотентные типичные нейролептики; шизофрения, протекающая приступообразно, — клозапин; вялотекущая шизофрения — различные атипичные нейролептики с учетом синдромальной специфичности их действия). Достижение хорошей переносимости не играет решающей роли. Такая терапия значительно улучшает краткосрочный и долговременный прогноз: достижение максимального улучшения состояния вплоть до доболезненного уровня, наибольшее сдерживание прогредиентности процесса, переход течения болезни в более благоприятные формы, возможность продолжения психологического взросления больного.

При лечении дефектных состояний выбор терапии определяется их структурой. При преобладании симптоматики невротического регистра (апатический, астенический, тимопатический и другие варианты дефекта) без признаков высокой активности процесса показано назначение атипичных нейролептиков нового поколения. При сочетании негативных расстройств с продуктивной симптоматикой психотического уровня или нарушениями стройности мышления (параноидный, психопатоподобный дефект, вторичная кататония, дефект с нарушениями мышления) предпочтительно назначение клозапина. Другие атипичные нейролептики в этом случае используются при его выраженной непереносимости, представляющей угрозу для здоровья больных

(пожилой возраст, соматическая патология) или снижающей качество терапевтического сотрудничества (у большей части этих больных отсутствует сознание болезни).

При проведении купирующей и поддерживающей терапии следует проводить динамическое прогнозирование и оценку качества терапевтического сотрудничества. Для его формирования необходимо использовать различные методы, выбор которых проводится дифференцировано. Для формирования установки больного к приему лекарств показано применение рациональной психотерапии, образовательных программ для больных, комплаенс-терапии. Поддержание сформированной установки на лечение достигается техниками поведенческой терапии, упрощением схемы лечения, улучшением его переносимости и активным патронированием больного. Усилить контроль над соблюдением режима терапии при невозможности формирования установки к лечению можно при помощи образовательных программ для родственников, пролонгированных и специальных лекарственных форм нейролептиков, активного патронирования больного.

На всех этапах терапии необходимо оценивать отношение к лечению родственников больных и использовать методы его коррекции (рациональная психотерапия, специальные образовательные программы для родственников). На этапе поддерживающей терапии необходимо активное вовлечение родственников в лечебный процесс. Особо пристальное внимание этому вопросу должно уделяться на поздних сроках ремиссии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аведисова А.С. Начальные этапы малопрогредиентной ипохондрической шизофрении // Журн. невропатол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 1982. — 82 (1). — С. 91–97.
2. Аведисова А.С. Общие закономерности и индивидуальные различия в действии психотропных препаратов // Рос. психиатр. журн. — 2004. — 4. — С. 52–56.
3. Аведисова А.С. Подходы к оценке терапии психотропными препаратами // Психиат. и психофармакотер. — 2004. — 6 (1). — С. 4–6.
4. Аведисова А.С., Ахапкин Р.В. Проблемы клинической оценки переносимости терапии психотропными препаратами. Психиат. и психофармакотер. — 2005. — 7 (1). — С. 9–12.
5. Аведисова А.С., Бородин В.И. От нонкомплаенса к отказу от психофармакотерапии // Психиат. и психофармакотер. — 2005. — 7 (6). — С. 316–318.
6. Аведисова А.С., Бородин В.И., Канаева Л.С. и др. Клиническая эффективность и переносимость препарата «Зипрекса» (оланзапин) при терапии вялотекущей шизофрении // Психиат. и психофармакотер. — 2003. — 5 (5). — С. 217–220.
7. Авруцкий Г.Я. О клинике ремиссий и особенностях течения шизофрении с преобладанием бредовых явлений: Дисс. канд. мед. наук. — М., 1957. — 379 с.
8. Авруцкий Г.Я., Гурович И.Я., Громова В.В. Фармакотерапия психических заболеваний. — М.: Медицина, 1974. — 472 с.
9. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. — М.: Медицина, 1988. — 528 с.
10. Александровский А.Б. Клинико-физиологические особенности рецидивов шизофрении и пути их профилактики: Автореф. дисс. докт. мед. наук. — М., 1960.
11. Александровский А.Б. Рецидивы шизофрении и пути их профилактики. — М.: Медицина, 1964. — 212 с.
12. Алимов Х.А. Условия развития рецидивов шизофрении и некоторые пути их профилактики: Дисс. канд. мед. наук. — М. 1961 — 220 с.
13. Алмазов В.А., Афанасьев Б.В., Зарицкий А.Ю. и др. Лейкопении. Ленинград: Медицина, 1981. — 240 с.

14. Бабин С.М. Психотерапия и биологические методы лечения в клинической практике (взаимодействие психотерапии и психофармакотерапии) // Обозр. психиат. и мед. психол. им. В.М. Бехтерева. — 2004. — 2. — С. 17–18.
15. Балашова Л.Н. Астенический синдром в структуре шизофренической ремиссии. // Проблемы шизофрении (Часть I). — М. 1962. — С. 515–524.
16. Басов А.М. К вопросу о клинической самостоятельности сенестопатической шизофрении // Журн. невропатол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 1980. — 80 (4). — С. 586–592.
17. Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю., Александровский Ю.А. Клинико-экономические аспекты лечения шизофрении атипичными нейролептиками // Клиническая фармакология и терапия. — 2009. — 18 (1). — С. 76–80.
18. Березанцев А.Ю., Митрофанова О.И. Качество жизни и социальное функционирование больных шизофренией в различных группах населения. // Материалы общероссийской конференции «Реализация подпрограммы «Психические расстройства» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально-значимыми заболеваниями (2007–2011 гг.)». — М.: Российское общество психиатров, Медпрактика-М, 2008. — С. 490–491.
19. Бородин В.И., Ахапкин Р.В. Преимущества замены традиционных нейролептиков на оланзапин при терапии больных шизофренией // Психиат. и психофармакотер. — 2005. — 7 (5). — С. 270–273.
20. Бриллиант М.Д., Воробьев А.И. Иммунный агранулоцитоз // Руководство по гематологии (ред. Воробьев А.И., Лорие Ю.И.). — М.: Медицина, 1979. — С. 321–326.
21. Бугрова В.И. Несоблюдение режима внебольничной психофармакотерапии больными шизофренией: клинико-социальные и экономические аспекты: Дисс. канд. мед. наук. — М.: 2007, 149 с.
22. Бурковский Г.В., Левченко Е.В., Беркман А.М. Об исследованиях здоровья и качества жизни // Обозр. психиат. и мед. психол. им. В.М. Бехтерева. — 2004. — 1. — С. 27–28.
23. Бурлаков А.В. Шизофрения и расстройства шизофренического спектра, коморбидные сердечно-сосудистой патологии (клиника, психосоматические соотношения, терапия): Дисс. канд. мед. наук. — М., 2006. — 218 с.
24. Бурыгина Л.А., Ушаков Ю.В., Кузнецова Е.Е. Повышение эффективности амбулаторной терапии Рисполептом Конста у больных параноидной шизофренией с частыми обострениями с помощью психообразовательной программы // Современная терапия психических расстройств. — 2007. — 4. — С. 24–28.
25. Вандыш М.В. Клиника и лечение неврозоподобного синдрома в структуре шизотипического расстройства: Дисс. канд. мед. наук. — М., 2008. — 169 с.

26. Введенский И.Н., Асеева А.Е. Предсмертное состояние шизофреников и проблема шизофренического слабоумия // Труды Центрального института психиатрии. — Т. 2. М., 1941. — С. 57–77.
27. Вертоградова О.П., Гофман Д.Я., Курапова Г.М. и др. Лечение больных шизофренией стелазином // Вопросы психофармакологии. Труды ГНИИПМ МЗ РСФСР. Т. XXXV. — М.: Государственный научно-исследовательский институт психиатрии МЗ РСФСР, 1962. — С. 175–198.
28. Вильянов В.Б. Длительная терапия дюрантными нейролептиками больных параноидной шизофренией: Дисс. канд. мед. наук. — М.,1998. — 172 с.
29. Вовин Р.Я. Шизофренический дефект (диагностика, патогенез, лечение). — С-Пб.: Психоневрологический институт им. В.П.Бехтерева, 1991. — 171 с.
30. Вовин Р.Я., Гурович И.Я., Ерышев О.Ф. Влияние терапии модитеном-депо на длительность и качество ремиссий у больных шизофренией // Журн. невропатол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 1977. — 77 (5). — С. 743–749.
31. Вовин Р.Я., Иванов М.В., Мазо Г.Э. и др. Применение рисполепта для вторичной профилактики рецидивов шизофрении (данные катамнестического исследования) // Соц. и клин. психиат. — 2001; 11 (2). — С. 76–78.
32. Вовин Р.Я., Мазо Г.Э., Иванов М.В. и др. Применение рисполепта для купирования обострений шизофрении // Психиат. и психофармакотер. — 2000. — 2000, 1 (Приложение 2). — С. 6–8.
33. Волель Б.А., Серебрякова Е.В. Вялотекущая ипохондрическая шизофрения (аспекты типологии и течения) // Психиатрия. — 2006; 4–6 (22–24). — С. 16–23.
34. Гамбург А.Л., Аранович А.Г., Котелькевич Ю.Н. и др. Лечение модитеном-депо и другими психотропными средствами и лепонексом терапевтически резистентных больных параноидной шизофренией // Журн. невропатол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 1980; 80 (8). — С. 1211–1216.
35. Гиляровский В.А. Клинические лекции по психиатрии. — М., 1954.
36. Гиндикин В.Я., Гурьева В.А. Личностная патология. — М.: Триада-Х, 1999. — 266 с.
37. Горобец Л.Н. К проблеме увеличения массы тела у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством при купирующей антипсихотической терапии // Психич. расстройства в общей мед. — 2008. — 3 (3). — С. 37–41.
38. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством в условиях современной антипсихотической терапии (клинико-биохимическое исследование): Автореф. дисс. докт. мед. наук. — М., 2007. — 50 с.

39. Губский Ю.И., Шаповалова В.А., Кутько И.И. и др. Лекарственные средства в психофармакологии. — Киев.: Здоровье, Харьков.: Торсинг, 1997. — 288 с.
40. Гурович И.Я. Побочные эффекты и осложнения при нейролептической терапии: Дисс. докт. мед. наук. М. 1971. — 443 с.
41. Гурович И.Я., Голланд В.Б., Сон И.М. и др. Психиатрические учреждения России: показатели деятельности (1999–2006 гг.). М.: Медпрактика, 2007. — 572 с.
42. Гурович И.Я., Любов Е.Б., Сторожакова Я.А. и др. Проблема выздоровления при шизофрении // Материалы общероссийской конференции «Реализация подпрограммы «Психические расстройства» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально-значимыми заболеваниями (2007–2011гг.)». — М.: Российское общество психиатров, Медпрактика-М, 2008. — С. 496–498.
43. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Любов Е.Б. и др. Длительное применение рисполепта у больных шизофренией // Соц. и клин. психиат. — 2005. — 15 (4). — С. 35–41.
44. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Любов Е.Б. и др. Применение солиана на ранних этапах течения шизофрении // Соц. и клин. психиат. — 2005. — 15 (4). — С. 42–48.
45. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Магомедова М.В. и др. Помощь больным шизофренией с первыми психотическими эпизодами: применение кветиапина // Психиат. и психофармакотер. — 2005. — 7 (Приложение).
46. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Магомедова М.В. и др. Динамика ремиссии у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством после первых психотических приступов: длительная поддерживающая терапия оланзапином // Соц. и клин. психиат. — 2005. — 15 (1). — С. 53–56.
47. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Сторожакова Я.А. Ремиссии и личностно-социальное восстановление (recovery) при шизофрении: предложения к 11 пересмотру МКБ // Соц. и клин. психиат. — 2008. — 18 (4). — С. 34–39.
48. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Сторожакова Я.А. Психосоциальная терапия и психосоциальная реабилитация в психиатрии. — М.: Медпрактика, 2004.
49. Данилов Д.С. Влияние поддерживающей психофармакотерапии на качество жизни больных шизофренией с приступообразным течением: Дисс. канд. мед. наук. — М., 2005. — 157 с.
50. Данилов Д.С., Тюльпин Ю.Г. Лечение шизофрении. М.: Медицинское информационное агентство. — 2010. — 276 с.
51. Доказательная медицина (ежегодный справочник). Часть 2 М.: Медиа сфера, 2003. — С. 241–272.

52. Долгов С.А. Проблема частых госпитализаций психически больных // Журн. невропатол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 1995. — 95 (4). — С. 103–106.
53. Дороднова А.С., Мовина Л.Г., Белокурова Е.А. Опыт применения амисульпирда (солиана) у больных с первыми психотическими эпизодами шизофрении на ранних этапах шизофренического процесса // Соц. и клин. психиат. — 2005. — 15 (2). — С. 79–81.
54. Егорова Н.В. Особенности лечения стоматологических больных в психиатрии // Основные направления науных исследований психиатрической клиники им. С.С. Корсакова (ред. Жариков Н.М., Тювина Н.А.). — М.: МЗ РФ, ММА им. И.М.Сеченова. — 2000. — С. 148–150.
55. Еричев А.Н. Роль психообразовательных программ в системе реабилитации больных шизофренией // Соц. и клин. психиат. — 2007. — 17 (3). — С. 43–47.
56. Жариков Н.М. Клиника ремиссий больных шизофренией в отдаленном периоде заболевания: Дисс. докт. мед. наук. — М., 1961. — 398 с.
57. Жариков Н.М., Либерман Ю.И. Стандартизированные синдромы унификации клинической оценки состояния больных шизофренией: методическое письмо. — М.: МЗ СССР, 1970. — 75 с.
58. Железнова М.В. Двигательные навязчивости при неврозоподобной шизофрении (клиника, типология, терапия): Дисс. канд. мед. наук. — М., 2008. — 153 с.
59. Жислин С.Г. Об изменениях в течении и симптоматике психозов при лечении современными психотропными средствами // Вопросы психофармакологии. Труды ГНИИПМ МЗ РСФСР. Т. XXXV. — М.: Государственный научно-исследовательский институт психиатрии МЗ РСФСР, 1962. — С. 73–85.
60. Жислин С.Г. Очерки клинической психиатрии. Клинико-патогенетические зависимости. — М.: Медицина, 1965. — 320 с.
61. Завилянский И.Я. Врач и больной. Вопросы врачебной деонтологии, этики и психотерапии. — Киев: Здоровья, 1964. — 89 с.
62. Зайцева Ю.С. Значение показателя «длительность нелеченого психоза» при первом психотическом эпизоде шизофрении // Соц. и клин. психиат. — 2007. — 17 (1). — С. 72–79.
63. Зеневич Г.В. Ремиссии при шизофрении. — М.: Медицина, 1964. — 216 с.
64. Златан Б.Д. К вопросу лечения параноидной шизофрении галоперидолом // Клиника шизофрении (выпуск II) (ред. Молохов А.Н., Златан Б.Д.). — Кишинев: Картя Молдовеняскэ, 1967. — С. 186–190.
65. Златан Б.Д., Земельман Р.Н. Конечные состояния хронической параноидной шизофрении // Клиника шизофрении (вы-

пуск II) (ред. Молохов А.Н., Златан Б.Д.). — Кишинев: Картя Молдовеняскэ,1967. — С. 127–138.

66. Иванов С.В. Улучшение комплаентности больных шизофренией к терапии антипсихотиками // Психиат. и психофармакотер. — 2008. — 10 (3). — С. 27–29.
67. Ильина Н.А. Шизофренические реакции (аспекты типологии, предикции, клиники, терапии): Дисс. докт. мед. наук. — М. 2006. — 343 с.
68. Каледа В.Г. Место рисполепта в современной психофармакотерапии. — М.: НЦПЗ РАМН, 2003. — 37 с.
69. Каледа В.Г. Терапия эндогенных приступообразных психозов юношеского возраста — основные принципы и подходы. Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 2006. — 106 (9). — С. 4–11.
70. Калинин В.В. К проблеме отграничения новых нейролептиков от классических. Сопоставление клинического и нейрохимического подхода // Психиат. и психофармакотер. — 2001. — 3 (4). — С. 129–131.
71. Калинин В.В., Сулимов Г.Ю. Купирование острой психотической симптоматики у больных шизофренией атипичным нейролептиков рисполепт: сравнение с классическими нейролептиками // Психиат. и психофармакотер. — 2000. — 2 (3). — С. 69–71.
72. Каневская Ф.О., Тарасов Г.К., Цуцульковская М.Я. Поддерживающая терапия нейролептическими препаратами в условиях психоневрологического диспансера // Журн. невропатол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 1960. — 60 (2). — С. 242–247.
73. Карвасарский Б.Д. Психотерапия при психозах // Психотерапия. — М.: Медицина, 1985. — С. 185–190.
74. Каримов А.У. Клиника и терапия психогенно обусловленных тревожно-фобических расстройств у больных шизофренией с явлениями госпитализма: Дисс. канд. мед. наук. — М., 2008 — 144 с.
75. Кербиков О.В. Лекции по психиатрии. — М.: Медгиз, 1955, — 240 с.
76. Кинкулькина М.А. Атипичный антипсихотик кветиапин при лечении острых психотических состояний у больных эндогенными заболеваниями: сравнительное исследование // Психиат. и психофармакотер. — 2004. — 6 (5). — С. 232–235.
77. Кинкулькина М.А. Депрессии при различных психических заболеваниях (клиника и лечение). Автореф. дисс. докт. мед. наук. М. 2007. — 46 с.
78. Кинкулькина М.А. Оланзапин в сравнении с галоперидолом при лечении острых психотических состояний у эндогенных больных // Психиат. и психофармакотер. — 2003. — 5 (6). — С. 257–259.
79. Кинкулькина М.А. Сравнительное исследование рисперидона, галоперидола и клозапина при лечении острых психотических

состояний у больных шизофренией и шизоаффективным психозом // Соц. и клин. психиат. — 2002. — 12 (1). — С. 45–48.

80. Козинец Г.И., Арустамян Ю.С., Ашуров Г.Д. и др. Исследование системы крови в клинической практике (ред. Козинец Г.И., Макаров В.А.). — М.: Триада-Х, 1997. — С. 204–243.
81. Колесина Н.Ю. Реактивные депрессии у больных малопрогредиентной шизофренией: Дисс. канд. мед. наук. — М., 1983. — 185 с.
82. Колюцкая Е.В., Дороженок И.Ю., Ильина Н.А. Психофармакотерапия шизофрении, протекающей с преобладанием негативных расстройств (опыт использования препарата рисполепт-рисперидон) // Шизофрения и расстройства шизофренического спектра (ред. Смулевич А.Б.). — М.: НЦПЗ РАМН, 1999. — С. 332–333.
83. Кондрашкова О.В. Особенности психотропного действия френолона и его применение при лечении шизофрении: Дисс. канд. мед. наук. — М., 1967. — 439 с.
84. Конторум С.И. Психотерапия шизофрении // Проблемы пограничной психиатрии. — М.-Л.: Биомедгиз, 1935. — С. 285–309.
85. Конторум С.И., Барзак С.Ю., Окунева Э.Г. Ипохондрическая форма шизофрении // Проблемы пограничной психиатрии. — М.-Л.: Биомедгиз, 1935. — С. 150–202.
86. Коркина М.В. Дисморфомания в подростковом и юношеском возрасте. — М.: Медицина, 1984. — 224 с.
87. Костерин Д.Н. К вопросу о безопасности терапии обострений шизофрении атипичными антипсихотическими препаратами и галоперидолом (данные сравнительного исследования) // Обозр. психиат. и мед. психол. им. В.М. Бехтерева. — 2007. — 2 (1). — 16.
88. Костерин Д.Н., Мазо Г.Э., Иванов М.В. Применение рисполепта для лечения терапевтически резистентных случаев шизофрении // Соц. и клин. психиат. — 2000. — 10 (1). — С. 46–48.
89. Коцюбинский А.П. Особености ремиссий при малопрогредиентной шизофрении: Автореф. Дисс. канд. мед. наук. — 1980. — 22 с.
90. Коцюбинский А.П., Скорик А.И. Оценка динамики психического состояния // Обозр. психиат. и мед. психол. им. В.М. Бехтерева. — 2006. — 3 (2). — С. 4–7.
91. Кравченко С.К. Агранулоцитоз // Внутренние болезни (ред. Мартынов А.И., Мухин Н.А., Моисеев В.С.). Т. 2. — М.: Гэотар-Медиа, 2005. — С. 917–919.
92. Краснушкин Е.К. Некоторые вопросы клиники и патогенеза шизофрении в связи с современными методами ее лечения // Избранные труды. — М.: Медгиз, 1960. — С. 560–579.
93. Кузнецов О.Н. Применение этаперазина при лечении шизофрении: Дисс. канд. мед. наук. — М., 1965. — 510 с.

94. Лазарев И.В., Юдин Т.И. Катамнез шизофреников, поступивших в Харьковскую психиатрическую больницу в 1907 г. // Советская психоневрология. — Киев-Харьков, 1934. — 6. — С. 150–168.
95. Ландышев М.А. Психообразовательная работа с родственниками больных шизофренией с частыми госпитализациями // Соц. и клин. психиат. — 2006. — 16 (3). — С. 99–103.
96. Лебединский М.С. Психотерапия при психозах и эпилепсии // Очерки психотерапии. — М.: Медицина, 1971. — С. 363–371.
97. Левит В.Г. О поддерживающем и купирующем лечении шизофрении нейролептическими средствами // Журн. невропатол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 1960. — 60 (5). — С. 602–611.
98. Личко А.Е. Шизофрения у подростков. — Л.: Медицина, Ленингр. отд., 1989. — 214 с.
99. Логвинович Г.В., Семке А.В., Бессараб С.П. Негативные расстройства и адаптационные возможности у больных шизофренией в ремиссиях (ред. В.Я. Семке). — Томск: Изд-во Томск. унив-та. 1992. — 170 с.
100. Лукомский И.И. О некоторых проблемах шизофрении в свете современных данных физиологии и клиники // Сборник трудов Архангельского мед. института. Т. 12. — 1954. — С. 237–245.
101. Лукьянова Т.В. Психопатология и терапия шизофренического дефекта: Дисс. канд. мед. наук. — М., 2004. — 106 с.
102. Лукьянова Т.Ф. Роль психосоциальных факторов в генезе, формировании, течении и исходах психозов в позднем возрасте: Дисс. канд. мед. наук. — СПб., 1998. — 222 с.
103. Лутова Н.Б. Эффективность, безопасность и субъективная удовлетворенность при применении сперидана у больных с обострениями шизофрении // Соц. и клин. психиат. — 2007. — 17 (4). — С. 59–63.
104. Лутова Н.Б., Борцов А.В., Вукс А.Я. и др. Метод прогнозирования медикаментозного комплаенса в психиатрии (методические рекомендации). — СПб.: ИЦ С-Пб НИПНИ им. В.М. Бехтерева. — 2007. — 25 с.
105. Лутова Н.Б., Вид В.Д. Кратность приема дозы рисполепта и лекарственный комплаенс больных // Психиат. и психофармакотер. — 2005. — 7 (3). — С. 141–144.
106. Лутова Н.Б., Незнанов Н.Г., Вид В.Д. Комплаенс в психиатрии и способ его оценки // Психиат. и психофармакотер. — 2008. — 10 (1). — С. 8–12.
107. Любов Е.Ю., Чапурин С.А., Чурилин Ю.Ю. Фармакоэкономическая модель антирецидивного лечения сероквелем, рисполептом и зипрексой пациентов в первом эпизоде шизофрении // Психиат. и психофармакотер. — 2005. — 7 (4). — С. 193–198.

108. Мазаева Н.А. Риски и преимущества применения атипичных антипсихотиков в психиатрии (по данным зарубежных публикаций последних лет) // Психиат. и психофармакотер. — 2006. — 8 (5). — С. 4–11.
109. Мазо Г.Э. Атипичные антипсихотики в лечении депрессивных нарушений // Психиат. и психофармакотер. — 2009. — 11 (3). — С. 32–36.
110. Мазо Г.Э. Влияние терапии сероквелем на депрессивную симптоматику в структуре шизофрении // Психиат. и психофармакотер. — 2003. — 5 (6). — С. 259–262.
111. Малин Д.И. Побочное действие психотропных средств. — М.: Вузовская книга, 2000. — 207 с.
112. Малин Д.И. Современные подходы к проблеме интолерантности к психофармакотерапии у больных эндогенными психозами // Психиат. и психофармакотер. — 2003. — 5 (1). — С. 38–40.
113. Малин Д.И., Козырев В.Н., Равилов Р.С. и др. Злокачественный нейролептический синдром (эпидемиология, факторы риска, клиника, диагностика, патогенез, терапия) // Психиат. и психофармакотер. — 2000. — 2 (5). — С. 138–141.
114. Маляров С.А., Блажевич Ю.А. Сравнительная оценка эффективности оланзапина, галоперидола и клозапина при терапии больных шизофренией и шизоаффективным расстройством // Соц. и клин. психиат. — 2002. — 12 (4). — С. 29–36.
115. Маляров С.А., Блажевич Ю.А. Сравнительная оценка эффективности оланзапина, галоперидола и клозапина в период активной терапии больных шизофренией и шизоаффективным расстройством: результаты ретроспективного натуралистического исследования // Соц. и клин. психиат. — 2006. — 16 (3). — С. 61–69.
116. Масловский С.Ю. Некоторые аспекты дифференцированного подхода к лечению нейролептиками больных шизофренией // Рос. психиатр. журн. — 2008. — 2. — С. 75–80.
117. Медведев А.В. Глубокий дефект на отдаленных стадиях злокачественной шизофрении // Журн. невропатол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 1984. — 84 (5). — С. 712–719.
118. Мелехов Д.Е. Клинические основы прогноза трудоспособности при шизофрении. — М.: Государственное издательство медицинской литературы, 1963. — 199 с.
119. Менделевич В.Д. Психиатрическая пропедевтика. — М.: ТОО Техлит; Медицина, 1997. — 496 с.
120. Меркель В.А., Черемин Р.А., Ульянов И.В. и др. Эффективность, безопасность и социореабилитационный потенциал терапии длительно болеющих шизофренией рисполептом конста. Психиатрия. — 2007. — 3. — С. 40–46.

121. Михайлова И.И. Самостигматизация психически больных: Дисс. канд. мед. наук. — М., 2005. — 211 с.
122. Молохов А.Н. О кататонической форме шизофрении и ее проблематике // Клиника шизофрении (выпуск II) (ред. Молохов А.Н., Златан Б.Д.). Кишинев: Картя Молдовеняскэ, 1967. — С. 19–34.
123. Молохов А.Н. О систематике форм и типов течения шизофрении // Клиника шизофрении (выпуск II) (ред. Молохов А.Н., Златан Б.Д.). — Кишинев: Картя Молдовеняскэ, 1967. — С. 5–18.
124. Молохов А.Н. Формы шизофрении и их лечение. Кишинев: Государственное издательство Молдавии, 1948. — 104 с.
125. Молочек А.И. Динамика дефектых состояний при шизофрении: Дисс. докт. мед. наук. – М. 1945. — 347 с.
126. Морозов В.М. О клинико-нозологическом направлении в психиатрии // О современных направлениях зарубежной психиатрии и их идейных истоках. — М.: Медгиз, 1961. — С. 22–67.
127. Морозов В.М. Ремиссия при шизофрении и вопросы трудовой экспертизы и трудоустройства // Журн. невропатол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 1953. — 53 (10). — С. 770–774.
128. Морозов В.М., Наджаров Р.А. Об истерических симптомах и явлениях навязчивости при шизофрении // Журн. невропатол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 1956. — 56 (12). — С. 937–941.
129. Морозов В.М., Тарасов Ю.К. Некоторые типы спонтанных ремиссий при шизофрении // Журн. невропатол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 1951. — 51 (4). — С. 44–47.
130. Морозов Г.В. Основные синдромы психических расстройств // Руководство по психиатрии (ред. Морозов Г.В.). Т 1. — 1988. — С. 85–180.
131. Морозов Г.В., Шумский Н.Г. Введение в клиническую психиатрию (пропедевтика в психиатрии). — Н. Новгород.: Изд-во НГМА, 1998. — 426 с.
132. Морозов П.В. Кветиапин при терапии биполярных расстройств // Психиат. и психофармакотер. — 2004. — 6 (2). — С. 68–69.
133. Морозов П.В. Определение ремиссии при шизофрении // Психиат. и психофармакотер. — 2006. — 8 (3). — С. 44–46.
134. Морозова В.Д. Особенности клиники шизофрении, сочетающейся с церебральной сосудистой патологией: Дисс. канд. мед. наук. — М., 1987. — 242 с.
135. Морозова М.А. Атипичные антипсихотики в терапии приступообразно-прогредиентной шизофрении: структурно динамический анализ: Дисс. докт. мед. наук. — М., 2003. — 296 с.
136. Морозова М.А. Резистентность к антипсихотикам и возможности оланзапина в рефрактерных к терапии случаях шизофрении // Психиат. и психофармакотер. — 2002. — 4 (3). — С. 113–118.

137. Морозова М.А., Рубашкина В.В., Бурминский Д.С. и др. Динамика комплаентности больных шизофренией в ходе длительного сравнительного психофармакологического исследования типичных и атипичных антипсихотиков // Психиатрия. 2007. — 3. — С. 15–25.
138. Мосолов С.Н. Клинико-нейрохимическая классификация современных антипсихотических препаратов // Международный журнал медицинской практики. — 2000. — 4. — С. 35–38.
139. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. — М., Восток. 1996.— 288 с.
140. Мосолов С.Н. Полвека антипсихотической фармакотерапии: основные итоги и новые рубежи // Дофаминовая теория патогенеза шизофрении. Руководство для врачей (ред. русскояз. издания Мосолов С.Н.). — London, New York.: Taylor & Francis, 2004. — С. 14–49.
141. Мосолов С.Н. Резистентность к психофармакотерапии и методы ее преодоления // Психиат. и психофармакотер. — 2002. — 4 (4). — С. 132–136.
142. Мосолов С.Н. Современный этап развития психофармакотерапии // Новые достижения в терапии психических заболеваний (ред. Мосолов С.Н.). — М.: Бином, 2002. — С. 21–37.
143. Мосолов С.Н. Спорные и малоизученные вопросы практического использования антипсихотической фармакотерапии у больных шизофренией (анализ интерактивного опроса врачей) // Терапия психических расстройств. — 2006. — 1. — С. 41–48.
144. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. — М.: Новый цвет, 2001. — 239 с.
145. Мосолов С.Н., Кабанов С.О., Каримулаев И.А. и др. Редукция когнитивных нарушений у больных с первым эпизодом шизофрении и хроническим течением болезни при лечении кветиапином // Психиат. и психофармакотер. — 2005. — 7 (Приложение). — С. 6–11.
146. Мосолов С.Н., Калинин В.В., Еремин А.В. Сравнительная эффективность и переносимость нового поколения антипсихотических средств при лечении обострений шизофрении // Новые достижения в терапии психических заболеваний (ред. Мосолов С.Н.). — М.: Бином, 2002. — С. 82–94.
147. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Потапов А.В. Сравнительная эффективность, переносимость и влияние на социальное функционирование пролонга рисперидона (Конста) и оланзапина при длительном лечении шизофрении и шизоаффективного расстройства // Современная терапия психических расстройств. — 2008. — 2. — С. 10–18.
148. Мухин А.А. Круглый стол по проблеме депрессий при шизофрении // Психиат. и психофармакотер. — 2008. — 10 (4). — С. 15–21.

149. Наджаров Р.А. Клиника. Основные этапы учения о шизофрении и ее клинических разновидностях // Шизофрения. Клиника и патогенез (ред. Снежневский А.В.). — М.: Медицина, 1969. — С. 29–119.
150. Наджаров Р.А. О лечении стелазином хронической шизофрении // Журн. невропатол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 1962. — 62 (5). — С. 740–745.
151. Наджаров Р.А. Формы течения // Шизофрения. Мультидисциплинарное исследование (ред. Снежневский А.В.). — М.: Медицина, 1972. — С. 16–76.
152. Наджаров Р.А., Смулевич А.Б. Клинические проявления шизофрении // Руководство по психиатрии (ред. Снежневский А.В.). Т. 1. — М.: Медицина, 1983. — С. 304–306.
153. Наджаров Р.А., Тиганов А.С., Смулевич А.Б. и др. Шизофрения // Руководство по психиатрии (ред. Морозов Г.В.). Т 1. — М.: Медицина, 1988, — С. 420–485.
154. Наумова Е.А., Шварц Ю.Г. Выполнение больными врачебных назначений: эффективны ли вмешательства, направленные на улучшение этого показателя? // Международный журнал медицинской практики. — 2006. — 1. — С. 48–60.
155. Невзорова Т.А. Значение минимальных доз аминазина при различных психотических и невротических состояниях. Труды I-го Московского мед. института. Т.15. — М., 1961. — С. 43–52.
156. Недува А.А. Типология резистентных к терапии состояний у больных шизофренией // Журн. невропатол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 1986. — 86 (3). — С. 424–428.
157. Незнанов Н.Г., Борцов А.В. Рисполепт конста — фармакоэкономическая перспектива применения в амбулаторной психиатрической практике // Обозр. психиат. и мед. психол. им. В.М. Бехтерева. — 2006; 3 (1).
158. Незнанов Н.Г., Вид В.Д. Проблема комплаенса в клинической психиатрии // Психиат. и психофармакотер. — 2004. — 6 (4). — С. 159–162.
159. Нуллер Ю.Л. Практические аспекты психофармакотерапии: трудности и ошибки // Психиат. и психофармакотер. — 2002. — 4 (1). — С. 6–18.
160. Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н. Шизоаффективные психозы // Аффективные психозы. — Л.: Медицина, 1988. — С. 203–215.
161. Орловская Е.С. Внестационарное лечение психотропными средствами различных форм психических заболеваний: Дисс. канд. мед. наук. — М., 1964. — 247 с.
162. Павлова Л.К. Ипохондрические ремиссии при шизофрении (клиника, типологическая дифференциация, терапия): Дисс. канд. мед. наук. — М., 2009. — 166 с.

163. Павлова Л.К. Ипохондрические ремиссии при шизофрении (обзор литературы) // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 2009. — 109 (9). — С. 95–101.
164. Пантелеева Г.П. Терапия основных форм шизофрении. В кн.: Руководство по психиатрии (ред. Тиганов А.С.). Т 1. — М.: Медицина, 1999. — С. 528–537.
165. Пантелеева Г.П., Абрамова Л.И., Копейко Г.И. и др. Лекарственная профилактика рецидивов эндогенных психозов // Соц. и клин. психиат. — 1992. — 2 (3). — С. 65–71.
166. Пантелеева Г.П., Бондарь В.В., Бологов П.В. и др. Особенности клинического действия рисполепта конста при длительном лечении шизофренических и шизоаффективных психозов // Психиатрия. — 2006. — С. 4–6, 33–45.
167. Пантелеева Г.П., Гаврилова С.И. Методы стандартизации диагноза и количественной оценки состояния психически больных. //Руководство по психиатрии (ред. Тиганов А.С.). Т. 1. — М.: Медицина, 1999. — С. 234–250.
168. Пантелеева Г.П., Цуцульковская М.Я., Беляев Б.С. и др. Клиническая эффективность лепонекса по данным международного исследования // Журн. невропатол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 1984. — 84 (3). — С. 393–401.
169. Писарницкая А.М. Катамнез больных шизофрнией, леченных методами активной терапии // Журн. невропатол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 1952. — 52 (2). — С. 84–85.
170. Попов М.Ю. Общие принципы выбора антипсихотического препарата при терапии шизофрении // Обозр. психиат. и мед. психол. им. В.М. Бехтерева. — 2006. — 4. С. 4–8.
171. Попов Ю.В., Вид В.Д. Современная клиническая психиатрия. — М.: «Экспертное бюро, 1997, — 491 с.
172. Попова А.Н. Катамнез больных кататонической и параноидной формой шизофрении, леченных аминазином: Автореф. дисс. канд. мед. наук. — М., 1960. — 375 с.
173. Посвянский П.Б. К проблеме течения шизофрении с дефектом. К типологии ремиссий // Актуальные проблемы клиники и лечения затяжных психических заболеваний. — М. 1958. — С. 24–27.
174. Прощенко И.В. Комплексное исследование больных параноидной формой шизофрении (клинико-социальные, патохимические и терапевтические аспекты): Автореф. Дисс. канд. мед. наук. — М., 2008. — 20 с.
175. Раевский К.С. Современные нейролептики: взаимодействие с системами нейротрансмиттеров мозга // Психиат. и психофармакотер. — 2000. — 2 (5). — С. 132–134.
176. Ротштейн Г.А. Ипохондрическая шизофрения. — М.: ГНИИ психиатрии МЗ РСФСР, 1961. — 138 с.

177. Рыбальский А.М. Психопатология и клиника бредовых ипохондрических расстройств в течении шизофрении: Дисс. канд. мед. наук. — М., 1983. — 173 с.
178. Сальникова Л.И., Сторожакова Я.А., Архипова Е.Л. и др. Опыт психообразовательной работы во внебольничных условиях // Соц. и клин. психиат. — 2002. — 12 (1). — С. 49–57.
179. Свердлов Л.С. Ремиссии и рецидивы при приступообразной шизофрении: Дисс. докт. мед. наук. — Л. 1986. — 391 с.
180. Семенова Н.Д., Сальникова Л.И. Проблема образования психически больных // Соц. и клин. психиат. — 1998. — 8 (4). — С. 30–39.
181. Серейский М.Я. К вопросу о методике учета терапевтической эффективности при лечении психических заболеваний // Труды инта им. П.Б. Ганнушкина (выпуск IV). — М., 1939. — С. 9–25.
182. Серейский М.Я. Терапия психических заболеваний. — М.: Центральный научно-исследовательский институт психиатрии МЗ РСФСР, 1948, — 295 с.
183. Скворцов К.А. К вопросу о клиническом отграничении ипохондрической формы шизофрении // Труды Всесоюзного научно-практической конференции, посвященной 100–летию со дня рождения С.С. Корсакова. — М., 1955. — С. 184–192.
184. Смулевич А.Б. Вялотекущая шизофрения // Руководство по психиатрии (ред. Тиганов А.С.). Т 1. — М.: Медицина, 1999. — С. 437–446.
185. Смулевич А.Б. К вопросу о депрессивных состояний, возникающих в период лечения нейролептическими средствами // Журн. невропатол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 1961. — 61 (2). — С. 236–247.
186. Смулевич А.Б. Малопрогредиентная шизофрения и пограничные состояния. — М., Медицина, 1987. — 240 с.
187. Смулевич А.Б. Основные принципы и виды терапии в психиатрии // Руководство по психиатрии (ред. Тиганов А.С.). — М.: Медицина, 1999. — С. 250–253.
188. Смулевич А.Б., Андрющенко А.В., Бескова Д.А. Проблема ремиссий при шизофрении: клинико-эпидемиологическое исследование // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 2007. — 107 (5). — С. 4–15.
189. Смулевич А.Б., Волель Б.А. Вялотекущая ипохондрическая шизофрения // Психиат. и психофармакотер. — 2009. — 11 (1). — С. 4–9.
190. Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., Мазаева Н.А. К проблеме психогенных дебютов малопрогредиентной шизофрении. Журнал невропатол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 1978. — 78 (6). — С. 876–884.
191. Смулевич А.Б., Морозова М.А. Биологическая терапия. В кн.: Руководство по психиатрии (ред. Тиганов А.С.). М.: Медицина, 1999. — С. 253–280.

192. Снедков Е.В. Атипичные антипсихотики: поиск решения старых и новых проблем // Психиат. и психофармакотер. — 2006. — 8 (4). — С. 45–50.
193. Снежневский А.В. Клиническое исследование. В кн.: Руководство по психиатрии (ред. Тиганов А.С.). Т 1. — М.: Медицина, 1999. — С. 227–234.
194. Снежневский А.В. О психофармакологии и психиатрии // Вестник АМН СССР. — 1961. — 10. — С. 82–86.
195. Снежневский А.В. Систематика форм шизофрении // Современные проблемы психоневрологии. — М., 1960. — С. 210–217.
196. Старчков Д.А., Дресвянников В.Л., Овчинников А.А. и др. Актуальные вопросы адаптации больных шизофренией // Актуальные вопросы психиатрии и наркологии в XXI веке. Новосибирск: Сибмедиздат, Изд-во НГТУ, 2008. — С. 109–110.
197. Сторожакова Я.А., Холодова О.Е. Первый психотический эпизод: клинико-социальные и организационные аспекты помощи больным // Соц. и клин. психиат. — 2000. — 10 (2). — С. 74–80.
198. Сухарева Г.Е. Лекции по психиатрии детского возраста. Избранные главы. — М.: Медицина, 1974. — 320 с.
199. Ташлыков В.А. Психология лечебного процесса. — Л: Медицина, 1984.
200. Тиганов А.С. Классификация шизофрении // Руководство по психиатрии (ред. Тиганов А.С.). Т 1. — М.: Медицина, 1999. — С. 413–418.
201. Тиганов А.С. Приступообразно-прогредиентная шизофрения // Руководство по психиатрии (ред. Тиганов А.С.). Т 1. — М.: Медицина, 1999. — С. 432–437.
202. Тиганов А.С. Современные задачи психофармакологии // Вестник РАМН. — 1994. — 11. — С. 35–37.
203. Тиганов А.С., Пантелеева Г.П., Вертоградова О.П. и др. Систематика и диагностические критерии эндогенных психозов в свете Международной статистической классификации болезней — десятый пересмотр (МКБ-10) // Журн. невропатол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 1997. — 97 (10). — С. 4–10.
204. Ткаченко А.А. Клинико-психопатологическое исследование: описание психического состояния (сообщение 1) // Рос. психиатр. журн. — 2008. — 2. — С. 51–59.
205. Ткаченко А.А. Клинико-психопатологическое исследование: описание психического состояния (сообщение 2) // Рос. психиатр. журн. — 2008. — 3. — С. 36–46.
206. Успенская Л.Я. Психопатоподобные ремиссии при шизофрении (клиника и социально-трудовая адаптация): Автореф. дисс. канд. мед. наук. — М., 1969. — 16 с.

207. Федотов Д.Д. Психофармакологические средства и их место в психиатрии // Вопросы психофармакологии. Труды ГНИИПМ МЗ РСФСР. Т. XXXVАвтореф: Дисс. М.: Государственный научно-исследовательский институт психиатрии МЗ РСФСР, 1962. — С. 5–12.
208. Фомина И.Г. Неотложная терапия в кардиологии. — М.: Медицина, 1997. — 256 с.
209. Циркин С.Ю. Аналитическая психопатология. — М.: Фолиум, 2005. — 200 с.
210. Циркин С.Ю. Международная и национальные классификации психических болезней в некоторых странах // Руководство по психиатрии (ред. Тиганов А.С.). Т 1. — М.: Медицина, 1999. — С. 94–103.
211. Цукарзи Э.Э. Применение антипсихотиков первой генерации в клинической практике // Современная терапия психических расстройств. — 2006. — 2. — С. 41–45.
212. Цуцульковская М.Я., Минскер Э.И., Пантелеева Г.П. и др. Международное клинико-фармакокинетическое исследование индивидуальной предикции терапевтического эффекта лепонекса (методология и организация) // Журн. невропатол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 1984. — 84 (3). — С. 387–393.
213. Цуцульковская М.Я., Смулевич А.Б. Применение флюфеназина при лечении резистентных к терапии больных шизофренией // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 1967. — 67 (1). — С. 138–143.
214. Цыганков Б.Д., Агасарян Э.Г. Анализ эффективности и безопасности современных и классических антипсихотических препаратов // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 2006. — 106 (9). — С. 64–70.
215. Цыганков Б.Д., Агасарян Э.Г. Современные и классические антипсихотические препараты: сравнительный анализ эффективности и безопасности // Психиат. и психофармакотер. — 2006. — 8 (6). — С. 31–37.
216. Четверных И.И. Сравнительная эффективность и переносимость атипичных антипсихотиков и галоперидола при длительном применении у больных с впервые выявленной шизофренией: Дисс. канд. мед. наук. — М., 2007. — 172 с.
217. Четверных И.И., Мосолов С.Н., Калинин В.В. и др. Сравнительная эффективность и переносимость длительного применения рисперидона и галоперидола у больных с первым эпизодом шизофрении // Новые достижения в терапии психически больных (ред. Мосолов С.Н.). — М.: Бином, 2002. — С. 127–142.
218. Читая Н.Н. Нейролептический синдром при использовании типичных и атипичных нейролептиков: Автореф. дисс. канд. мед. наук. — М., 2009. — 26 с.

219. Чомский А.Н. Влияние побочных эффектов атипичных антипсихотиков на терапевтический процесс у больных шизофренией: Автореф. дисс. канд. мед. наук. — С-Пб., 2008. — 22 с.
220. Шмилович А.А. Развитие психозов шизофренического спектра в условиях психотравмирующего воздействия // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 2009. — 109 (2). — С. 14–19.
221. Шмуклер А.Б. Применение кветиапина у больных с впервые возникшими психотическими состояниями // Соц. и клин. психиат. — 2006. — 16 (3). — С. 109–113.
222. Шпак В.М. Изучение непосредственных причин рецидивов при шизофрении // Тезисы докладов XX сессии Украинского психоневрологического института. — Харьков, 1956. — С. 68–69.
223. Штернберг Э.Я. Некоторые общие вопросы современного медикаментозного лечения психозов (психофармакология) // Вопросы психофармакологии. Труды ГНИИПМ МЗ РСФСР. Т. XXXV. — М.: Государственный научно-исследовательский институт психиатрии МЗ РСФСР,1962. — С. 25–35.
224. Штернберг Э.Я. Особенности побочного действия психотропных средств в позднем возрасте // Материалы 2–го Всероссийского съезда невропатологов и психиатров. — М., 1967. — С. 552–553.
225. Штернберг Э.Я., Гаврилова С.И., Дружинина Т.А. и др. Течение и исходы шизофрении в позднем возрасте (ред. Штернберг Э.Я.). — М.: Медицина, 1981. — 192 с.
226. Эдельштейн А.О. Исходные состояния шизофрении. — М.: Издательство 2-го Московского медицинского института, 1938. — 114 с.
227. Юриков А.С. Роль внешних и внутренних факторов в динамике утраты трудоспособности у больных шизофренией // Основные направления научных исследований психиатрической клиники им. С.С. Корсакова (ред. Жариков Н.М., Тювина Н.А.). — М.: МЗ РФ, ММА им. И.М.Сеченова, 2000. — С. 99–103.
228. Янушко М.Г. Антипсихотическая терапия шизофрении: клинические и когнитивные аспекты: Дисс. канд. мед. наук. — СПб. 2008. — 178 с.
229. Abhijnhan A., Adams C.E., David A. et al. Depot fluspirilene for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2007. Issue 1.
230. Adams C.E., Awad G., Rathbone J. et al. Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2007. Issue 2.
231. Adams C.E., Eisenbruch M. Depot fluphenazine versus oral fluphenazine for those with schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2001. Issue 3.

232. Agarwal M.R., Sharma V.K., Kumar K. et al. Non-compliance with treatment in consumers suffering from schizophrenia: a study to evaluate possible contributing factors // Journal Soc. Psychiatry. — 1998. — 44 (2). — P. 92–106.
233. Ahmer S., Arya P., Anderson D. et al. Conflict of interest in psychiatry // Psychiatr. Bull. — 2005. — 29. — P. 302–304.
234. Allison D.B., Mackell J.A., McDonnell D.D. The impact of weight gain on quality of life among persons with schizophrenia // Psychiatr. Serv. — 2003. – 54 (4). — P. 565–567.
235. Allison D.B., Mentore J.L., Heo M. et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis // Am. J. Psychiat. – 1999. —156 (11). — P. 1686–1696.
236. Als-Nielsen B., Chen W., Gluud C. et al. Association of funding and conclusions in randomized drug trials // JAMA. — 2003. — 290 (7). — P. 921–928.
237. Altamura A.C., Sassella F., Santini A. et al. Intramuscular preparations of antipsychotics (uses and relevance in clinical practice) // Drugs. — 2003. — 63 (5). — P. 493–512.
238. Alvarez E., Ciudad A., Olivares J. et al. A randomized, 1–year follow-up study of olanzapine and risperidone in the treatment of negative symptoms in outpatients with schizophrenia. J. Clin // Psychopharmacol. — 2006. — 26 (3):. — P. 238–249.
239. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes // Diabetes Care. — 2004. — 27 (2). — P. 596–601.
240. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia (2nd ed) // Am. J. Psychiat. — 2004; 161 (2). — P. 1–114.
241. Andersohn F., Konzen C., Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs // Ann. Intern. Med. — 2007. — 146 (9). — P. 657–665.
242. Anderson C.M., Reiss D.J., Hogarty G. Schizophrenia and the family. — New York: Guilford, 1986.
243. Andreason N.C., Carpenter W.T., Kane, J.M. et al. Remission in schizophrenia: proposed rationale and criteria for consensus // Am. J. Psychiat. — 2005. — 162 (3). — P. 441—449.
244. Anzai N., Okazaki Y., Miyauchi M. et al. Early neuroleptic medication within one year after onset can reduce risk of later relapses in schizophrenic patients // Annual Report of the Pharmacopsychiatric Research Foundation. — 1988. — 19. — P. 258–265.
245. Apiquian R., Fresán A., Herrera K. et al. Minimum effective doses of haloperidol for the treatment of first psychotic episode:

a comparative study with risperidone and olanzapine // Int. J. Neuropsychopharmacol. — 2003. 6 (4). — P. 403–408.

246. Arana G.W., Rosenbaum J.F. Фармакотерапия психических расстройств. — М.: Бином, 2004. — 415 с.
247. Arvanitis L.A., Miller B.G. Multiple fixed doses of «Seroquel» (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidole and placebo. The Seroquel Trial 13 Study Group // Biological Psychiatry. — 1997. — 42 (4). — P. 233–246.
248. Ascher-Svanum H., Zhu B., Faries D. et al. A prospective study of risk factors for nonadherence with antipsychotic medication in the treatment of schizophrenia // J. Clin. Psychiatry. — 2006. — 67 (7). — P. 1114–1123.
249. Atmaca M., Kuloglu M., Tezcan E. et al. Serum leptin and triglyceride levels in patients on treatment with atypical antipsychotics // J. Clin. Psychiatry. — 2003. — 64 (5). — P. 598–604.
250. Azrin N., Teichner G. Evaluation of an istructional program for improving medication compliance for chronically mentally ill outconsumers // Behav. Res. Ther. — 1998. — 36 (9). — P. 849–61.
251. Bagnall A., Kleijnen J., Leitner M. et al. Ziprasidone for schizophrenia and severe mental illness. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2000. Issue 4.
252. Baldessarini R.J Antipsychotic agents. In: The Psychiatric therapies (ed. Karasu T.B.). — Washington.: American Psychiatric Association,1984. — P. 119–170.
253. Baldessarini R.J. Chemotherapy in psychiatry: Principles and practice. — Cambridge: Harvard University Press, 1985.
254. Baldessarini R.J., Tarazi F.I. Медикаментозное лечение психозов и маний // Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. — М.: Практика, 2006. — С. 382–411.
255. Beasley C.M., Tollefson G., Tran P. et al. Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial // Neuropsychopharmacology. — 1996. — 14 (2). — P. 111–123.
256. Bebbington P.E. The content and context of compliance // Int. Clin. Psychopharmacol. — 1995. — 9 (5). — P. 41–50.
257. Boczkowski J.A., Zeichner A., DeSanto N. Neuroleptic compliance among chronic schizophrenic outpatients: an intervention outcome report // J. Consult. Clin. Psychol — 1985; 53 (5). — P. 666–671.
258. Bottlender R., Sato T., Jager M. et al. The impact of the duration of untreated psychosis prior to first psychiatric admission on the 15-year outcome in schizophrenia // Schizophr. Res. — 2003. — 62 (1–2). — P. 37–44.
259. Brambilla P., Barale, F., Caverzasi E. Clozapine-treated subjects with treatment-resistant schizophrenia: a systematic review of experimental

and observational studies // International J. Clin. Psychopharmacol. — 2002. — 17 (4). — P. 189–195.

260. Buchanan A. A two-year prospective study of treatment compliance in patients with schizophrenia // Psychol. Med. — 1992. — 22 (3). — P. 787–797.
261. Bushe C., Holt R. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia // Br. J. Psychiatry. — 2004. — 184 (47). — P. 67–71.
262. Carman J., Peuskens J., Vangeneugden A. Risperidone in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: meta-analysis // International J. Clin. Psychopharmacol. —1995 — 10 (4). — P. 207–213.
263. Carpenter W.T., Conley R.R., Buchanan R.W. Шизофрения // Фармакотерапия в неврологии и психиатрии (ред. Энн С.Д., Койл Дж.Т.). — М.: Медицинское информационное агентство, 2007. — С. 49–85.
264. Carpenter W.T., Heinrichs D.W., Alphs L.D. Treatment of negative symptoms // Schizophr. Bull. — 1985. — 11 (3). — P. 440–452.
265. Carter S., Taylor D., Levenson R. A question of choice — compliance in medicine taking. — London: Medicines Partnership, 2003.
266. Chakos M., Lieberman J., Hoffman E. et al. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials // Am. J. Psychiat. —2001. — 158 (4). — P. 518–526.
267. Clark N.G. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes // Diabetes Care. — 2004. — 27. — P. 596–601.
268. Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance // Clin. Ther. —2001. — 23 (8). — P. 1296–1310.
269. Coldham E.L., Addington J., Addington D. Medication adherence of individuals with a first episode of psychosis // Acta Psychiatr. Scand. —2002. — 106 (4). — P. 286–290.
270. Colonna L., Saleem P., Dondey-Nouvel L. et al. Long-term safety and efficacy of amisulpride in subchronic or chronic schizophrenia // Amisulpride Study Group. Int. Clin. Psychopharmacol. — 2000. — 15 (1). — P. 13–22.
271. Conley R.R., Johnson D.A.W. British versus United States usage of depot neuroleptics // Relapse. — 1991; 1. — P. 1–2.
272. Conley R.R., Mahmoud R. A randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder // Am. J. Psychiat. — 2001. — 158 (5). — P. 765–774.
273. Corrigan P.W., Lieberman R.P., Engel J.D. From noncompliance to collaboration in the treatment of schizophrenia // Hosp. Community Psychiatry. — 1990; 41 (11). — P. 1203–1211.

274. Cramer J.A., Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders // Psychiatr. Serv. — 1998. — 49 (2). — P. 196–201.
275. Cree A., Mir S., Fahy T. A review of the treatment options for clozapine-induced hypersalivation // Psychiatr. Bull. — 2001. — 25. — P. 114–116.
276. Crow T.J., MacMillan J.F., Johnson A.L. et al. A randomised controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment // Br. J. Psychiatry. — 1986; 148. — P. 120–127.
277. David A.S., Adams C. Depot antipsychotic medication in the treatment of patients with schizophrenia: (1) meta-review; (2) patient and nurse attitudes // Health Technology Assessments. — 2001. — 5 (34). — P. 1–61.
278. Davis J.M., Chen N., Glick I.D. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics // Arch. Gen. Psychiatry. — 2003. — 60 (6). — P. 553–564.
279. Davis J.M., Metalon L., Watanabe M.D. et al. Depot antipsychotic drugs: place in therapy // Drugs. — 1994; 47 (5). — P. 741–773.
280. Delay J., Deniker P. Methodes chimiotherapeutiques en psychiatrice. Paris: Masson. — 1961. — 496 p.
281. Deniker P., Ginestet D. Les effets psychiques des neuroleptiques // Confront Psychiatr. — 1975. — 13. — P. 135–153.
282. DeSilva P., Fenton M., Rathbone J. Zotepine for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2006. Issue 4.
283. Dettling M., Sachse C., Müller-Oerlinghausen B. et al. Clozapine-induced agranulocytosis and hereditary polymorphisms of clozapine metabolizing enzymes: no association with myeloperoxidase and cytochrome P4502D6 // Pharmacopsychiatry. — 2000. — 33 (6). — P. 218–220.
284. Diaz E., Neuse E., Sullivan M.C. et al. Adherence to conventional and atypical antipsychotics after hospital discharge // J. Clin. Psychiatry. — 2004. — 65 (3). — P. 354–360.
285. Dinesh M., David A., Quraishi S.N. Depot pipotiazine palmitate and undecylenate for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2004. Issue 3.
286. Dolder C.R., Lacro J.P., Dunn L.B. et al. Antipsychotic medication adherence: is there a difference between typical and atypical agents? // Am. J. Psychiat. — 2002. — 159 (1). — P. 103–108.
287. Dolder C.R., Lacro J.P., Leckband S. et al. Interventions to improve antipsychotic medication adherence: Review of recent literature // J. Clin. Psychopharmacol. — 2003. — 23 (4). — P. 389–399.
288. Duggal H.S., Singh I. Psychotropic drug-induced neutropenia // Drugs Today. — 2005. — 41 (8). — P. 517–526.
289. Duggan L., Fenton M., Rathbone J. et al. Olanzapine for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2005. Issue 2.

290. Eggers C., Bunk D. The long-term course of childhood-onset schizophrenia. A 42-year follow-up // Schizophr. Bull. — 1997. — 21 (1). — P. 105–117.
291. El-Sayeh H.G., Morganti C. Aripiprazole for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2006. Issue 2.
292. Falkai P., Wobrock T., Lieberman J. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Acute treatment of schizophrenia (1) // W. J. Biol. Psychiatry. — 2005. — 6 (3). — P. 132–191.
293. Falkai P., Wobrock T., Lieberman J. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Long-term treatment of schizophrenia // W. J. Biol. Psychiatry. — 2006. — 7 (1). — P. 5–40.
294. Feinstein A.R. «Clinical judgement» revisited: the distraction of quantitative models // Ann. Intern. Med. — 1994. — 120 (9). P. 799–805.
295. Fenton M., Rathbone J., Reilly J. et al. Thioridazine for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2007. Issue 3.
296. Fenton W.S., Blyler C.R., Heinssen R.K. Determinants of medication compliance in schizophrenia: Empirical and clinical findings // Schizophr. Bull. — 1997. — 23 (4). — P. 637—651.
297. Flanagan R.J., Dunk L. Haematological toxicity of drugs used in psychiatry // Hum. Psychopharmacol. — 2008. — (Suppl 1). — P. 27–41.
298. Fleischhacker W.W., Meise U., Gunther V. et al. Compliance with antipsychotic drug treatment: influence of side effects // Acta Psychiatr. Scand. — 1994. — 89 (382). — P. 11–15.
299. Frank A.F., Gunderson J.G. The role of the therapeutic alliance in the treatment of schizophrenia // Arch. Gen. Psychiatry. — 1990. — 47 (3). — P. 228–236.
300. Freeman H.L. Amisulpride compared with standard neuroleptics in acute exacerbations of schizophrenia: three efficacy studies // Int. Clin. Psychopharmacol. — 1997. — 12 (Suppl 2). — P. 11–17.
301. Furtado V.A., Srihari V. Atypical antipsychotics for people with both schizophrenia and depression. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2008. Issue 1.
302. Gattas W.F., Diehl A., Geuppert M.S. et al. Olanzapine vs flupenthixol in the treatment of inpatients with schizophrenia: a randomized double blind trial // Pharmacopsychiatry. — 2004. — 37 (6). — P. 279–285.
303. Geddes J., Freemantle N., Harrison P. et al. Atypacal antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic review and meta-regression analysis // Br. Med. Journal. — 2000. — 321 (7273). — P. 1371–1377.
304. Gelder M., Gath D., Mayou R. Оксфордское руководство по психиатрии. Т. 1 (пер. С англ.). — Киев.: Сфера, 1997. — 299 с.
305. Gilbert P.L., Harris M.J., McAdams L.A. et al. Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients: a review of the literature // Arch. Gen. Psychiatry. — 1995. — 52 (3). — P. 173–188.

306. Gilbody S., Bagnall A.M., Duggan L. et al. Risperidone versus other atypical antipsychotic medication for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2000. Issue 3.
307. Glassman A.H., Bigger J.T. Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death // Am. J. Psychiat. — 2001. — 158. — P. 1774–1782.
308. Glatzel J. Zur Frage der schizophrenen Verlaufe 1 unter der Pharmakotherapie. Archiv für Psichiatrie und Zeitschrift f. d. ges. Neurologie. — 1967. — 209. — P. 87–100.
309. Gray R., Wykes T., Edmonds M. et al. Effect of a medication management training package for nurses on clinical outcomes for patients with schizophrenia // Br. J. Psychiatry. — 2004. — 185 (8). — P. 157–162.
310. Haddad P.M. Antipsychotics and diabetes: review of non-prospective data // Br. J. Psychiatry (Suppl). — 2004. — 47. — P. 80–86.
311. Harl J. Hypochondrie // Encephale. — 1958. — 47 (1). — P. 19–27.
312. Harrigan S.M., McGorry P.D., Krstev H. Does treatment delay in first-episode psychosis really matter? // Psychol. Med. — 2003. — 33 (1). — P. 97–110.
313. Hartung B., Wada M., Laux G. et al. Perphenazine for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2005. Issue 1.
314. Healey D. The dilemmas posed by new and fashionable treatments // Adv. Psychiat. Treat. — 2001. — 7. — P. 322–327.
315. Hegarty D.J., Baldessarini R.J., Tohen M. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature // Am. J. Psychiat. — 1994. — 151. — P. 1409–1416.
316. Helgason L. Twenty years' follow-up of first psychiatric presentation for schizophrenia: what could have been prevented? // Acta Psychiatr. Scand. — 1990. — 81 (3). — P. 231–235.
317. Henderson D.C., Borba C.P. Trimethoprim-sulfamethoxazole and clozapine // Psychiatr. Serv. — 2001. — 52 (1). — P. 111–112.
318. Henderson D.C., Cagliero E., Copeland P.M. et al. Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic agents: a frequently sampled intravenous glucose tolerance test and minimal model analysis // Arch. Gen. Psychiatry. — 2005. — 62 (1). — P. 19–28.
319. Heres S., Davis J., Maino K. et al. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics // Am. J. Psychiat. — 2006. — 163 (2). — P. 185–194.
320. Hesslinger B., Walden J., Normann C. Acute and long-term treatment of catatonia with risperidone // Pharmacopsychiatry. — 2001. — 34 (1). — P. 25–26.

321. Hindmarch I. Синдром дефицита, индуцированный нейролептиками: бихевиоральная токсичность нейролептиков у человека // Шизофрения. Изучение спектра психозов (ред. Ancill R.J. и др.). — М.: Медицина, 2001. — P. 329–345.
322. Hinkes R., Quesada T.V., Currier M.B. et al. Aspiration pneumonia possibly secondary to clozapine-induced sialorrhea // J. Clin. Psychopharmacol. — 1996. — 16 (6). — P. 462–463.
323. Ho B.C., Miller D., Nopoulos P. et al. A comparative effectiveness study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia // J. Clin. Psychiatry. — 1999. — 60 (10). — P. 658–663.
324. Hogan T.P., Award A.G., Eastwood R. A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: reliability and discriminative validity // Psychol. Med. — 1983. — 13 (1). — P. 177–183.
325. Hollon S.D., Fawcett J. Combined medication and psychotherapy. In: Treatment of Psychiatric Disorders (Gabbard G., ed.). — Washington: American Psychiatric Press, 1995. — P. 1221–1236.
326. Hornung W., Klingberg S., Feldmann R. et al. Collaboration with drug treatment by Schizophrenic patients with and without psychoeducational training: results of a 1-year follow-up // Acta Psychiatr. Scand. — 1998. — 97 (3). — P. 213–219.
327. Hossalli P., Davis J.M. Depot risperidone for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2007. Issue 3.
328. Huber G., Gross G., Schüttler R. Schizophrenie. Eine verlaufsund sozialpsychiatrische Langzeitstudie. — Berlin, Heidelberg, New York. — 1979. — 399 p.
329. Hui C., Chen E., Kan C.S. et al. Anti-psychotics adherence among outpatients with schizophrenia in Hong Kong // Keio Journal Medicine. — 2006. — 55 (1). — P. 9–14.
330. Hummer M., Malik P., Gasser R.W. et al. Osteoporosis in patients with schizophrenia // Am. J. Psychiat. — 2005. — 162 (1). — P. 162–167.
331. Hunter R. Как знания о ремиссии могут помочь клиницистам // Обозр. психиат. и мед. психол. им. В.М. Бехтерева. — 2007. — 4 (2). — С. 53–55.
332. Hunter R.H., Joy C.B., Kennedy E. et al. Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2003. Issue 2.
333. Janicak P.G., Davis J.M., Presckorn S.H. et al. Принципы и практика психофармакотерапии. — Киев: Ника-Центр, 1999. — 728 с.
334. Jayaram M., Hosalli P., Stroup S. Risperidone versus olanzapine for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2006. Issue 2.
335. Johnson D.A.W. Depot therapy: advantages, disadvantages and issues of dose. In: Depot antipsychotics in chronic schizophrenia: proceedings

of a symposium (eds. Johnson D.A.W. et al.). — Amsterdam: Excerpta Medica, 1991. — P. 14–86.

336. Joy C.B., Adams C.E., Lawrie S.M. Haloperidol versus placebo for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Review. 2004. Issue 2.
337. Kamali M., Kelly L., Gervin M. et al. Psychopharmacology: insight and comorbid substance misuse and medication compliance among patients with schizophrenia // Psychiatr. Serv. — 2001. — 52 (2). — P. 161–66.
338. Kampman O., Illi A., Poutanen P., Leinonen E. Four-year outcome in non-compliant schizophrenia patients treated with or without home-based ambulatory outpatient care // Eur. Psychiatry. — 2003. — 18 (1). — P. 1–5.
339. Kampman O., Laippala P., Vaananen J. et al. Indicators of medication compliance in first-episode psychosis // Psychiatry Res. — 2002. — 110 (1). — P. 39–48.
340. Kampman O., Lehtinen K., Lassila V. et al. Attitudes towards neuroleptic treatment: reliability and validity of the attitudes towards neuroleptic treatment (ANT) questionnaire // Schizophr. Res. — 2000. — 45 (3). — P. 223–234.
341. Kane J., Honigfeld G., Singer J. et al. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine // Arch. Gen. Psychiatry. — 1988. — 45 (9). — P. 789–796.
342. Kane J., Malhotra A. The future of pharmacotherapy for schizophrenia // World Psychiatry. — 2003. — 2 (2). — P. 81–86.
343. Kaplan H.I., Sadock B.J. Клиническая психиатрия. — М.: Медицина, 1994. — Т 1. — 672 с.
344. Kaplan H.I., Sadock B.J. Клиническая психиатрия. — М.: Медицина, 1994. — Т 2. — 524 с.
345. Kemp R., David A., Hayward P. Compliance therapy: an intervention targeting insight and treatment adherence in psychotic patients // Behav. Cogn. Psychother. — 1996. — 24 (4). — P. 331–350.
346. Kemp R., Hayward P., Applewhaite G. et al. Compliance therapy in psychotic patients: a randomised controlled trial // Br. Med. Journal. — 1996. — 312 (7027). — P. 345–349.
347. Kemp R., Kirov G., Hayward P. et al. Randomized controlled trial of compliance therapy — 18 month follow-up // Br. J. Psychiatry. — 1998. — 172 (5). — P. 413–419.
348. Keshavan M.S., Haas G., Miewald J. et al. Prolonged untreated illness duration from prodromal onset predicts outcome in first episode psychoses // Schizophr. Bull. — 2003. — 29 (4). — P. 757–769.
349. Killian J.G., Kerr K., Lawrence C. et al. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine // Lancet. — 1999. — 354 (9193). — P. 1841–1845.

350. Kinon B.J. Liu-Seifert H., Adams D.H. et al. Differential rates of treatment discontinuation in clinical trials as a measure of treatment effectiveness for olanzapine and comparator atypical antipsychotics for schizophrenia // J. Clin. Psychopharmacol. — 2006. — 26 (6). — P. 632–637.
351. Kinon B.J., Gilmore J.A., Liu H. et al. Hyperprolactinemia in response to antipsychotic drugs: characterization across comparative clinical trials // Psychoneuroendocrinology. — 2003. — 28 (2). — P. 69–82.
352. Kinon B.J., Hill A.L., Liu H. et al. Olanzapine orally disintegrating tablets in the treatment of acutely ill non-compliant patients with schizophrenia // Int. J. Neuropsychopharmacol. — 2003. — 6 (2). — P. 97–102.
353. Kissling W. Compliance, quality assurance and standards for relapse prevention in schizophrenia // Acta Psychiatr. Scand. — 1994 — 89 (32). — P. 16–24.
354. Knol W., van Marum R.J., Jansen P.A. et al. Antipsychotic drug use and risk of pneumonia in elderly people // J. Am. Geriatr. Soc. — 2008. — 56 (4). — P. 661–666.
355. Kopelowicz A., Zarate R., Tripodis K. et al. Differential efficacy of olanzapine for deficit and nondeficit negateve symptoms in schizophrenia // Am. J. Psychiat. — 2000. — 157 (6). — P. 987–993.
356. Koro C.E., Fedder D.O., L'Italien G.J. et al. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: Population based nested case-control study // Br. Med. Journal. — 2002. — 325 (7358). — 243 p.
357. Kua J., Wong K.E., Kua E.H. et al. A 20–year follow-up study on schizophrenia in Singapore // Acta Psychiatr. Scand. — 2003. — 108 (2). — P. 118–125.
358. La Grenade L., Graham D., Trontell A. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine use in the United States // N. Engl. J. Med. — 2001. — 345. — P. 224–225.
359. Lacro J.P., Dunn L.B., Dolder C.R. et al. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature // J. Clin. Psychiatry. — 2002. — 63 (10). — P. 892–909.
360. Lader M. Neuroleptic-induced deficit syndrome: old problem, new challenge. Journal Psychopharmacology. — 1993. — 7 (4). P. 392–393.
361. Lawrie S., McIntosh A. Schizophrenia // BMJ Clinical Evidence. — 2002. — 8. — P. 1019–1049.
362. Leon J., Susce M.T., Johnson M. et al. A clinical study of the association of antipsychotics with hyperlipidemia Schizophr // Res. — 2007. — 92 (1–3). — P. 95–102.
363. Leucht S., Pitschel-Walx G., Abraham D. et al. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine,

quetiapine, risperidone and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomised controlled trials // Schizophr. Res. — 1999. — 35. — P. 51–68.

364. Lewis R, Bagnall A-M, Leitner M. Sertindole for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2005. Issue 3.
365. Lewis S., Lieberman J. CATIE and CUtLASS: can we handle the truth? // Br. J. Psychiatry. — 2008. — 192 (3). — P. 161–163.
366. Liberman R.P. Psychosocial treatments for schizophrenia // Psychiatry. — 1994. — 57 (2). P. 104–114.
367. Lieberman J., Stroup T., McEvoy J. et al. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. N. Engl. J. Med. — 2005. — 353 (12). — P. 1209–1223.
368. Lieberman J.A., Perkins D., Belger A. et al. The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches // Biol. Psychiatry. — 2001. — 50 (11). — P. 884–897.
369. Lincoln T.M., Wilhelm K., Nestoriuc Y. Effectiveness of psychoeducation for relapse, symptoms, knowledge, adherence and functioning in psychotic disorders: A meta-analysis // Schizophr. Res. — 2007. — 96 (1–3). — P. 232–245.
370. Lindenmayer J.P., Khan A., Iskander A. et al. A randomized controlled trial of olanzapine versus haloperidol in the treatment of primary negative symptoms and neurocognitive deficits in schizophrenia // J. Clin. Psychiatry. — 2007. — 68 (3). — P. 368–379.
371. Loebel A.D., Lieberman J.A., Alvir J.M. et al. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia // Am. J. Psychiat. — 1992. — 149 (9). — P. 1183–1188.
372. Loffler W., Kilian R., Toumi M. et al. Schizophrenic patients' subjective reasons for compliance and noncompliance with neuroleptic treatment // Pharmacopsychiatry. — 2003. — 36 (3). P. 105–112.
373. Love R.S. Strategies for increasing treatment compliance: the role of long-acting antipsychotics // Am. J. Health Syst. Pharm. — 2002. — 59 (8). — P. 10–15.
374. Luo D., McColl P., Walmsley R. Acute onset of ascites with clozapine-induced hepatitis // Internal Medicine Journal. — 2007. — 37 (3). — P. 204–205.
375. MacPherson R., Jerrom B., Hughes A. Relationship between insight, educational background and cognition in schizophrenia // Br. Med. Journal. — 1996. — 168 (6). — P. 718–722.
376. Malla A.K., Norman R.M., Scholten D.J. et al. A comparison of long-term outcome in first-episode schizophrenia following treatment with resperidone or a typical antipshychotic // J. Clin. Psychiatry. — 2001. — 62 (3). — P. 179–184.

377. Maneesakorn S., Robson D., Gournay K. et al. An RCT of adherence therapy for people with schizophrenia in Chiang Mai, Thailand // Journal Clinical Nursing. — 2007. — 16 (7). — P. 1302–1312.
378. Marder S.R., Essock S.M., Miller A.L. et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia // Am. J. Psychiat. — 2004. — 161 (8). — P. 1334–1349.
379. Marder S.R., Meibach R.C. Risperidone in the treatment of schizophrenia // Am. J. Psychiat. — 1994. — 151 (6). — P. 825–835.
380. Markowitz J.S., DeVane C.L., Malcolm R.J. et al. Pharmacokinetics of olanzapine after single-dose oral administration of standard tablet versus normal and sublingual administration of an orally disintegrating tablet in normal volunteers // J. Clin. Pharmacol. — 2006. — 46 (2). — P. 164–171.
381. Marques L.O., Lima M.S., Soares B.G.O. Trifluoperazine for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2004. Issue 1.
382. Mason P., Harrison G., Glazebrook C. et al. The course of schizophrenia over 13 years. A report from the International Study on Schizophrenia (ISoS) coordinated by the World Health Organization // Br. J. Psychiatry. — 1996. — 169 (5). — P. 580–586.
383. Matar H.E-D., Almerie M.Q. Oral fluphenazine versus placebo for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2007. Issue 1.
384. Mayer-Gross W., Slater E., Roth M. Clinical Psychiatry. London: Cassel a. C-ny, 1955. — 652 p.
385. McCue R., Waheed R., Urcuyo L. et al. Comparative effectiveness of second-generation antipsychotics and haloperidol in acute schizophrenia // Br. J. Psychiatry. — 2006. — 189. — P. 433–440.
386. McEvoy J.P., Lieberman J.A., Perkins D.O. et al. Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison // Am. J. Psychiat. — 2007. — 164 (7). — P. 1050–1060.
387. McEvoy J.P., Lieberman J.A., Stroup T.S. et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment // Am. J. Psychiat. — 2006. — 163 (4). — P. 600–610.
388. McFarlane W.R., Lukens E., Link B. et al. Multiple-family groups and psychoeducation in the treatment of schizophrenia // Arch. Gen. Psychiatry. — 1995. — 52 (8). — P. 679—687.
389. McIntosh A.M., Conlon L., Lawrie S.M. et al. Compliance therapy for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2006. Issue 3.

390. Medication management approaches in psychiatry: Workbook. Draft, — 2003. — 103 p.
391. Menzin J., Boulanger L., Friedman M. et al. Treatment adherence associated with conventional and atypical antipsychotics in a large state Medicaid Program // Psychiatr. Serv. — 2003. — 54 (5). — P. 719–723.
392. Meyer J.M. Novel antipsychotics and severe hyperlipidemia // J. Clin. Psychopharmacol. — 2001. — 21 (4). — P. 369–374.
393. Misdrani D., Llocra P.M., Lancon C. et al. Compliance in schizophrenia: predictive factors therapeutical considerations and research implications // Encephale. — 2002. — 28 (3). — P. 288–272.
394. Mitchell A.J., Selmes T. Why don't patients attend their appointments? Maintaining engagement with psychiatric services // Adv. Psychiat. Treat. — 2007. — 13. — P. 423–434.
395. Möller H.J. Neuroleptic treatment of negative symtoms in schizophrenic patients: efficacy problems and methodological difficulties. Eur. Neuropsychopharmacol. — 1993. — 3 (1). — P. 1–11.
396. Möller H.J., Boyer P., Fleurot O. et al. Improvement of acute exacerbations of schizophrenia with amisulpride: a comparison with haloperidol. PROD-ASLP Study Group // Psychopharmacology. — 1997. — 132 (4). — P. 396–401.
397. Moller P. Duration of untreated psychosis: are we ignoring the mode of initial development? An extensive naturalistic case study of phenomenal continuity in first-episode schizophrenia // Psychopathology. — 2001. — 34 (1). — P. 8–14.
398. Moncrieff J. Clozapine versus conventional antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia: a re-examination // Br. J. Psychiatry. — 2003. — 183. — P. 161–166.
399. Morrison D.P. Management of treatment refractory schizophrenia // Br. J. Psychiatry. — 1996. — 169 (31). — P. 15–20.
400. Mortimer A. Treatment of the patient with long-term schizophrenia // Adv. Psychiat. Treat. — 1997. — 3. — P. 339–346.
401. Mosyagin I., Cascorbi I., Schaub R. et al. Drug-induced agranulocytosis: impact of different fcgamma receptor polymorphisms? // J. Clin. Psychopharmacol. — 2005. — 25 (5). — P. 435–440.
402. Mota Neto J., Lima M.S., Soares B.G.O. Amisulpride for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2002. Issue 2.
403. Muijen M. Rehabilitation and care of the mentally ill // Current Opinion in Psychiatry. — 1994. — 7. — P. 202–206.
404. Müller M., Müller C. Лечение шизофрении // Клиническая психиатрия (ред. Gruhle H.W. et al.) (ред. русскоязычн. изд. Федотов Д.Д.). — М.: Медицина, 1967. — С. 25–58.
405. Muller-Siecheneder F., Muller M.J., Hillert A. et al. Risperidone versus haloperidol and amitriptyline in the treatment of patients with combined

psychotic and depressive syndrome // J. Clin. Psychopharmacol. — 1998. — 18 (2). — P. 111–120.

406. Nies A.S. Основы медикаментозного лечения // Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. — М.: Практика, 2006. — С. 49–65.
407. Norman R.M.G., Malla A.K. Stressful life events and schizophrenia: I. A review of the research // Br. J. Psychiatry. — 1993. — 162 (2). — P. 161–166.
408. Norman R.M.G., Malla A.K. Stressful life events and schizophrenia: II.Conceptual and methodological issues // Br. J. Psychiatry. — 1993; 162 (2). — P. 167–174.
409. Normann C., Schmauss M., Bakri N. et al. Initial treatment of severe acute psychosis with fast orally disintegrating risperidone tablets // Pharmacopsychiatry. — 2006. — 39 (6). — P. 209–212.
410. Nosé M., Barbui C., Gray R. et al. Clinical interventions for treatment non-adherence in psychosis: meta-analysis // Br. J. Psychiatry. — 2003. — 183 (9). — P. 197–206.
411. Novick D., Haro J.M., Suarez D. et al. Symptomatic remission in previously untreated patients with schizophrenia: 2-year results from the SOHO study // Psychopharmacology. — 2007. — 191 (4). — P. 1015–1022.
412. Nussbaum A.M., Stroup T. Paliperidone for the treatment of adults with schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2008. Issue 2.
413. O'Donnell C., Donohoe G., Sharkey L. et al. Compliance therapy: a randomised controlled trial in schizophrenia // Br. Med. Journal. — 2003. — 327 (7419). — P. 834–837.
414. Oehl M., Hummer M., Fleischhacker W.W. Compliance with antipsychotic treatment // Acta Psychiatr. Scand. — 2000. — 102 (407). — P. 83–86.
415. Olfson M., Mechanic D., Hansell S. et al. Predicting medication noncompliance after hospital discharge among patients with schizophrenia // Psychiatr. Serv. — 2000. — 51 (2). — P. 216–222.
416. Opjordsmoen S. Hypochondriacal psychoses: a long-term follow-up // Acta Psychiatr. Scand. — 2007. — 77 (5). — P. 587–597.
417. Osby U., Correia N., Brandt L. et al. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden // Schizophr. Res. — 2000. — 45 (1–2). — P. 21–28.
418. Osterberg L., Blaschke T. Adherence to medication // N. Engl. J. Med. — 2005. — 353 (5). — P. 487–497.
419. Ozcanli T., Erdogan A., Ozdemir S. et al. Severe liver enzyme elevations after three years of olanzapine treatment: a case report and review of olanzapine associated hepatotoxicity. Prog. Neuropsychopharmaco // I Biol. Psychiatry. — 2006. — 30 (6). — P. 1163–1166.

420. Patel N.C., Dorson P.G., Edwards N. et al. One-year rehospitalization rates of patients discharged on atypical versus conventional antipsychotics // Psychiatr. Serv. — 2002. — 53 (7). — P. 891–893.
421. Pekkala E., Merinder L. Psychoeducation for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2002. Issue 2.
422. Perkins D.O. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia // J. Clin. Psychiatry. — 2002. — 63 (12). — P. 1121–1128.
423. Perkins D.O., Gu H., Boteva K. et al. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis // Am. J. Psychiat. — 2005. — 162 (10). — P. 1785–1804.
424. Peuskens J. Лечение хронической шизофрении у взрослых // Нейролептики: современные подходы к лечению шизофрении. — М.: Практика, 2005. — С. 5–19.
425. Pharoah F.M., Mari J.J., Streiner D. Family intervention for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2001. Issue 3.
426. Pharoah F.M., Rathbone J., Mari J.J. et al. Family intervention for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2003. Issue 4.
427. Pitschel-Walz G., Bäuml J., Bender W. et al. Psychoeducation and compliance in the treatment of schizophrenia: results of the Munich Psychosis Information Project Study // J. Clin. Psychiatry. — 2006. — 67 (3). — P. 443–452.
428. Prokudin V. Cenestho-hypohondriac disorders in schizophrenia started in adolescence period // Acta Psychiatr. Scand. — 2008. — 106. — P. 69–106.
429. Qlick I., Marder S. Сравнение кветиапина и галоперидола деканоата при длительном лечении шизофрении и шизоаффективных расстройств (реферат) // Обозр. психиат. и мед. психол. им. В.М. Бехтерева. — 2005. — 2. — С. 32–34.
430. Quraishi S., Avid A. Depot fluspirilene for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2001. Issue 3.
431. Quraishi S., Avid A. Depot pipothiazine palmitate and undeclynate for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2001. Issue 3.
432. Rabkin J.G. Stress and psychiatric disorders. In: Handbook of stress: Theoretical and clinical aspects, 2nd edition (eds. Goldberger L., Breznitz S.). — New York: Free Press, 1993. — P. 477–495.
433. Radzik J., Grotthus B., Leszek J. [Disorder of liver functions in a schizophrenic patient after long-term risperidone treatment-case report] // Psychiatria Polska. — 2005. — 39 (2). — P. 309–313.
434. Ran M.S., Xiang M.Z., Chan C.L. et al. Effectiveness of psychoeducational intervention for rural Chinese families experiencing

schizophrenia — a randomised controlled trial // Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol. — 2003. — 38 (2). — P. 69–75.

435. Rathbone J., McMonagle T. Pimozide for schizophrenia or related psychoses. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2007. Issue 3.
436. Remington G.J., Adams M.E. Депо-нейролептики // Шизофрения. Изучение спектра психозов (ред. Ancill R.J., Holliday S., Higenbottam J.). — М.: Медицина, 2001. — С. 189–222.
437. Reznik I., Slavkin L., Shabash E. et al. Открытое сравнительное исследование кветиапина (сероквеля) и оланзапина при лечении обострений у больных шизофренией (расширенный реферат) // Психиат. и психофармакотер. — 2006. — 8 (1). — P. 78–80.
438. Riedel M., Spellmann I., Strassnig M. et al. Effects of risperidone and quetiapine on cognition in patients with schizophrenia and predominantly negative symptoms // European Archives Psychiatry Clinical Neuroscience. — 2007. — 257 (6). — P. 360–370.
439. Rittmannsberger H., Pachinger T., Keppelmuller P. et al. Medicaton adherence among psychotic patients before admission to inpatient treatment // Psychiatr. Serv. — 2004. — 55 (2). — P. 174–179.
440. Rosenheck R., Chang S., Choe Y. et al. Medication continuation and compliance: a comparison of patients treated with clozapine and haloperidol // J. Clin. Psychiatry. — 2000. — 61 (5). — P. 382–386.
441. Rosenheck R., Evans D., Herz L. et al. How long to wait for a response to clozapine: A comparison of time course of response to clozapine and conventional antipsychotic medication in refractory schizophrenia // Schizophr. Bull. — 1999. — 25 (4). — P. 709–719.
442. Rosenheck R.A., Leslie D.L., Sindelar J. et al. Cost-effectiveness of second-generation antipsychotics and perphenazine in a randomized trial of treatment for chronic schizophrenia // Am. J. Psychiat. — 2006. — 163 (12). — P. 2080–2089.
443. Ruhrmann S., Kissling W., Lesch O.M. et al. Efficacy of flupentixol and risperidone in chronic schizophrenia with predominantly negative symptoms. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biol // Psychiatry. — 2007. — 31 (5). — P. 1012–1022.
444. Sacchetti E., Valsecchi P., Parrinello G. A randomized, flexible-dose, quasi-naturalistic comparison of quetiapine, risperidone, and olanzapine in the short-term treatment of schizophrenia: the QUERISOLA trial // Schizophr. Res. — 2008. — 98 (1–3). — P. 55–65.
445. Sachar E.J. Neuroendocrine responses to psychotropic drugs. In: Psychopharmacology: a generation of progress (eds. Lipton M.A., DiMascio A., Killam K.F.). — New York.: Raven Press. — 1978. — P. 499–507.
446. Sair A., Bhui K., Hag S. et al. Improving treatment adherence among patients with chronic psychoses // Psychiatr. Bull. — 1998. — 22. — P. 77–81.

447. Sala M., Vicentini A., Brambilla P. et al. QT interval prolongation related to psychoactive drug treatment: a comparison of monotherapy versus polytherapy // Ann. Gen. Psychiatry. — 2005. — 4 (1): 1.
448. Scheen A.J., De Hert M.A. Abnormal glucose metabolism in patients treated with antipsychotics // Diabetes and Metabolism. — 2007. — 33 (3). — P. 169–175.
449. Schooler N.R. Deficit symptoms in schizophrenia: negative symptoms versus neuroleptic-induced deficits // Acta Psychiatr. Scand. — 1994; 380 (Suppl). — P. 21–26.
450. Schooler N.R. Relapse prevention and recovery in the treatment of schizophrenia // J. Clin. Psychiatry. — 2006. — 67 (5). — P. 19–23.
451. Schooler N.R., Keith S.J., Severe J.B. et al. Relapse and rehospitalization during maintenance treatment of schizophrenia. The effect of dose reduction and family treatment // Arch. Gen. Psychiatry. — 1997. — 54 (5). — P. 453–563.
452. Schulz S.C., Thomson R., Brecher M. The efficacy of quetiapine vs haloperidol and placebo: a meta-analytic study of efficacy // Schizophr. Res. — 2003. — 62 (1–2). — P. 1–12.
453. Schwenkreis P., Assion H-J. Atypical antipsychotics and diabetes mellitus // W. J. Biol. Psychiatry. — 2004. — 5 (2). — P. 73–82.
454. Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action // Can. J. Psychiatry. — 2002. — 47 (1):. — P. 27–38.
455. Sénéchal A., Landry P., Deschamps R. et al. Neutropénie chez un patient traité avec la clozapine dans le contexte d'une polypharmacie // L`Encephale. — 2002. — 26 (6). — P. 567–569.
456. Shader R. Шизофрения // Психиатрия (пер. с англ.). — М.: Практика, 1998. — С. 395–425.
457. Simpson M.A. Стресс и психозы // Шизофрения. Изучение спектра психозов (ред. Ancill R.J., Holliday S., Higenbottam J.). — М: Медицина, 2001. — С. 314–328.
458. Smith S., Wheeler, M.J., Murray R. et al. The effects of antipsychotic-induced hyperprolactinemia on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis // J. Clin. Psychopharmacol. — 2002. — 22 (2). — P. 109–114.
459. Soares O., Lima M.S. Penfluridol for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2006. Issue 2.
460. Spina E., Avenoso A., Facciola G. et al. Relationship between plasma concentrations of clozapine and norclozapine and therapeutic response in patients with schizophrenia resistant to conventional neuroleptics // Psychopharmacology. — 2000. — 148 (1). — P. 83–89.
461. Srisurapanont M., Maneeton B., Maneeton N. Quetiapine for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2004. Issue 2.
462. Stahl S.M. Новые достижение в терапии шизофрении // Шизофрения. Изучение спектра психозов (ред. Ancill R.J., Holliday S., Higenbottam J.). — М.: Медицина, 2001. — С. 154–170.

463. Stahl S.M. Основные направления и невостребованные аспекты в изучении шизофрении // Дофаминовая теория патогенеза шизофрении. Руководство для врачей (ред. русскояз. издания Мосолов С.Н.). — London, New York: Taylor & Francis. — 2004. — С. 147–153.
464. Stephan F., Podlipski M.A., Kerleau J.M. et al. Toxicité médullaire des phénothiazines: á propos d'un cas d'agranulocytose sous chlorpromazine // L`Encephale. — 2009. — 35 (2). — P. 173–175.
465. Stevens H.E. Oral candidiasis secondary to adverse anticholinergic effects of psychotropic medications // J. Child Adolesc. Psychopharmacol. — 2007. — 17 (1). — P. 145–146.
466. Stöllberger C., Huber J.O., Finsterer J. Antipsychotic drugs and QT prolongation // Int. Clin. Psychopharmacol. — 2005. — 20 (5). — P. 243–251.
467. Stroup T.S., Lieberman J.A., McEvoy J.P. et al. Results of phase 3 of the CATIE schizophrenia trial // Schizophr. Res. — 2009. — 107 (1). — P. 1–12.
468. Stroup T.S., Lieberman J.A., McEvoy J.P. et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic // Am. J. Psychiat. — 2006. — 163 (4). — P. 611–622.
469. Sun S.X., Liu G.G., Christensen D.B. et al. Review and analysis of hospitalization costs associated with antipsychotic nonadherence in the treatment of schizophrenia in the United States // Curr. Med. Res. Opin. — 2007. — 23 (10). — P. 3205–2312.
470. Talbott J.A. Уроки относительно хронически психически больных, извлеченные начиная с 1955 г. // Шизофрения. Изучение спектра психозов (ред. Ancill R.J., Holliday S., Higenbottam J.). — М: Медицина, 2001. — С. 15–36.
471. Tattan T.M., Creed F.H. Negative symptoms of schizophrenia and compliance with medication // Schizophr. Bull. — 2001. — 27 (1). — P. 149–155.
472. Teague G.B., Drake R.E., Bartels S.J. Stress and schizophrenia: a review of research models and findings // Stress Medicine. — 1989. — 5 (3). — P. 153–165.
473. Thompson K., Kulkarni J., Sergejew A.A. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for psychosis // Schizophr. Res. — 2000. — 42 (3). — P. 241–247.
474. Thornley B., Rathbone J., Adams C.E. et al. Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia. Cochrane Systematic Review. 2004. Issue 2.
475. Tirupati N.S., Rangaswamy T., Raman P. Duration of untreated psychosis and treatment outcome in schizophrenia patients untreated

for many years // Aust. N. Z. J. Psychiatry. — 2004. — 38 (5). — P. 339–343.

476. Tran P.V., Hamilton S.H., Kuntz A.J. et al. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders // J. Clin. Psychopharmacol. — 1997. — 17 (5). — P. 407–418.
477. Turner E.H., Matthews A.M., Linardatos E. et al. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy // N. Engl. J. Med. — 2008. — 358 (3). — P. 252–260.
478. Tuunainen A., Wahlbeck K., Gilbody S.M. Newer atypical antipsychotic medication versus clozapine for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2000. Issue 2.
479. Ucok A., Polat A., Genc A. et al. Duration of untreated psychosis may predict acute treatment response in first-episode schizophrenia // Psychiatry Res. — 2004. — 38 (2). — P. 163—168.
480. Usiskin S.I., Nicolson R., Lenane M. et al. Retreatment with clozapine after erythromycin-induced neutropenia // Am. J. Psychiat. — 2000. — 157 (6). — 1021 p.
481. Van Den Eede F., Van Hecke J., Van Dalfsen A. et al. The use of atypical antipsychotics in the treatment of catatonia. — Eur. Psychiatry. — 2005. — 20 (5–6). — P. 422–429.
482. Varambally S., Howpage P. Acute myocarditis associated with clozapine // Australasian Psychiatry. — 2007. — 15 (4). — P. 343–346.
483. Vergouwen A.C., Bakker A., Koerselman F. Adherence to medication for chronic psychiatric diseases: determining the optimum frequency and form of administration // Am. J. Drug Delivery. — 2003. — 1 (4). — P. 267–273.
484. Wahlbeck K., Cheine M.V., Essali A. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 1999. Issue 4.
485. Walburn J., Gray R., Gournay K. et al. Systematic review of patient and nurse attitudes to depot antipsychotic medication // Br. J. Psychiatry. — 2001. — 179 (10). — P. 300–307.
486. Warner B., Alphs L., Schaedelin J. et al. Clozapine and sudden death (letter) // Lancet. — 2000. — 355 (9206). — 842 p.
487. Weckowicz T.E., Ward T.F. Clinical trial of «stelazine» on apathetic chronic schizophrenics // Journal Mental Science. — 1960. — 106. — P. 1008–1015.
488. Weiden P., Rapkin B., Mott T. et al. Rating of medication influences (ROMI) scale in schizophrenics // Schizophr. Bull. — 1994. — 20 (2). — P. 297–310.
489. Weiden P., Rapkin B., Zygmunt A. et al. Postdischarge medication compliance of inpatients converted from an oral to a depot neuroleptic

regimen // Psychiatr. Serv. — 1995. — 46 (10). — P. 1049–1054.

490. Wieck A., Haddad P.M. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in women: pathophysiology, severity and consequences // Br. J. Psychiatry. — 2003. — 182. — P. 199—204.
491. Witheridge T.F. The “Active ingredients” of assertive outreach /// New Dir. Ment. Health Serv. — 1991. — 52. — P. 47–64.
492. Wood M.E., Bunn P.A. Секреты гематологии и онкологии (пер. С англ.). — М.: Бином, 1997. — С. 134–141.
493. Wyatt R.J., Damiani L.M., Henter I.D. First-episode schizophrenia // Br. J. Psychiatry. — 1998. — 172 (33). — P. 77–83.
494. Zarate C.A., Rothschild A., Fletcher, K.E. et al. Clinical predictors of acute response with quetiapine in psychotic mood disorders // J. Clin. Psychiatry. — 2000. — 61 (3). — P. 185—189.
495. Zygmunt A., Olfson M., Boyer C.A. et al. Interventions to improve medication adherence in schizophrenia // Am. J. Psychiat. — 2002. — 159 (10). — P. 1653–1664.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Международные и наиболее распространенные в России торговые названия лекарственных средств, упоминаемых в монографии

Международное названия	Торговые названия
Азенапин	*Сафрис* [1, 2]
Алимемазин	Тералиджен, *Терален*
Амантадин	ПК-Мерц, Мидантан, *Глудантан*
Аминофеназон	*Амидопирин*
Амисульприд	Солиан, Лимипранил
Амитриптилин	Амитриптилин, Саротен, Дамилена малеинат
Амфепрамон	*Фепранон*
Арипипразол	Абилифай
Ацепромазин[3]	*Плежицил*, Ветранквил
Ацетазоламид	Диакарб
Ацетилсалициловая кислота	Аспирин
Бипериден	Акинетон, Мендилекс
Бромокриптин	Бромокриптин, Парлодел, Бромэргон, Абергин
Бромперидол-деканоат	*Импромен-деканоат*
Галоперидол	Галоперидол, Сенорм, Галопер
Галоперидол-деканоат	Галоперидол-деканоат
Гиосцин	Бускопан
Гуанфацин	Эстулик
Дексфенфлурамин	*Изолипан*
Диазепам	Реланиум, Релиум, Седуксен, Сибазон
Зипрасидон	Зелдокс
Зотепин	*Ниполепт*

Международное названия	Торговые названия
Зуклопентиксол	Клопиксол
Зуклопентиксол-ацетат	Клопиксол-акуфаз
Зуклопентиксол-деканоат	Клопиксол-депо
Ибупрофен	Ибупрофен, Нурофен, Бурана, Бруфен
Изониазид	Изониазид, Рифатер
Имипрамин	Мелипрамин, Имизин
Индометацин	Индометацин, Метиндол
Ипратропия бромид	Атровент, Бародуал
Каптоприл	Капотен, Каптоприл, Блокордил
Карбамазепин	Финлепсин, Тегретол, Карбамазепин
Дикарбин	*Карбидин*
Кветиапин	Сероквель, Кетилепт, Квентиакс, Нантарид
Клозапин	Азалептин, Лепонекс
Кломипрамин	Анафранил, Клофранил, Кломипрамин
Клонидин	Клофелин
Ко-тримоксазол	Бисептол, Бактрим, Триметоприм
Левомепромазин	Тизерцин
Линкомицин	Линкомицин
Лития карбонат	Контемнол, Седалит, Лития карбонат
Лоразепам	Лорафен
Мебикар (тетраметилтетра-азабициклооктандион)	Мебикар, Адаптол
Мепазин[4]	Пекацинум, Лакумин
Метамизол	Анальгин, Баралгин М
Метронидазол	Трихопол, Флагил, Метрогил, Клион
Метформин	Сиофор, Глюкофаж, Глиформин
Миртазапин	Ремерон, Мирзатен, Мирзатен Ку-таб
Низатидин	Аксид
Оксипротепин-деканоат	*Оксипротепин-деканоат*
Оланзапин	Зипрекса, Зипрекса Зидис, Заласта, Заласта Ку-таб
Орлистат	Ксеникал, Орсотен

Международное названия	Торговые названия
Палиперидон	Инвега
Парацетамол	Панадол, Калпол, Перфалган
Пенфлюридол	*Семап, Флупидол*
Перициазин	Неулептил
Перфеназин	Этаперазин
Пимозид	*Орап*
Пипотиазин-пальмитат	*Липортил М4*
Пипотиазин-ундициленат	*Липортил М2*
Пирензепин	Гастроцепин
Прокаинамид	Новокаинамид
Промазин	Пропазин
Прохлорперазин	Метеразин
Ранитидин	Зантак, Гистак, Ранисан, Ранитидин
Ребоксетин	Эдронакс
Рисперидон	Рисполепт, Рисполепт-Квиклет, Сперидан, Торендо, Торендо Ку-таб, Ридонекс, Рилептид, Риспаксол, Рисполюкс, Рисдонал, Риссет
Рисперидона микросферы	Рисполепт-Конста
Рифампицин	Рифампицин
Сертиндол	Сердолект
Сибутрамин	Меридиа
Сульпирид	Эглонил, Сульпирид, Просульпин, Бетамакс, Эглек
Теразозин	Корнам, Сетегис, Теразозин
Тиопроперазин	Мажептил
Тиоридазин	Сонапакс, Тисон
Топирамат	Топамакс, Макситопир
Тригексифенидил	Циклодол
Трифлуоперазин	Трифтазин
Трифлуоперидол	*Триседил*
Филграстим	Лейкостим, Миеластра, Нейпомакс, Нейпоген, Лейцита

Международное названия	Торговые названия
Флувоксамин	Феварин
Флуоксетин	Прозак,Профлузак, Продеп, Флувал, Флуоксетин
Флупентиксол	Флюанксол
Флупентиксол-деканоат	Флюанксол-депо
Флуфеназин-деканоат	Модитен-депо
Флушпирилен	*Имап*
Хлорамфеникол	Левомецитин
Хлордиазепоксид	Элениум, Хлозепид
Хлорпромазин	Аминазин
Хлорпротиксен	Хлорпротиксен, Труксал
Циметидин	Гистодил, Циметидин

Примечания

[1] Курсивом обозначены торговые названия лекарственных средств, не доступные для применения в РФ в настоящее время.

[2] Сафрис (Saphris) зарегистрирован за рубежом в августе 2009 г., в РФ пока не доступен.

[3] В настоящее время применяется только в ветеринарии.

[4] В настоящее время применяется только в ветеринарии.

Научное издание

Д.С. Данилов

Терапия шизофрении

(атипичные нейролептики и индивидуальная организация лечебного процесса)

Редактор *Жиглинская Ж.О.*
Корректор *Моисеенко М.Н.*
Верстка: *Шадрин А.Н*
Лицензия ИД № 02780 от 07.09.2000 г.
Подписано в печать 01.07.2010 г. Формат 60x90/16.
Усл. печ. л.20. Тираж 2000 экз. Первый завод 1000 экз.
Издательство «Миклош»
125363, г. Москва, Новопоселковая ул., д. 6, кор. 7, оф. 1202.
т/ф.: (495) 497-57-60, 497-67-55, E-mail: info@miklosh.net, www.miklosh.net